

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 023 569  
A1

(12)

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 80103870.8

(22) Anmeldetag: 28.06.80

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 295/14, C 07 C 103/84,  
C 07 C 101/48, C 07 D 211/14,  
C 07 D 217/04, C 07 D 223/16,  
C 07 D 265/28, C 07 D 279/12,  
C 07 D 401/04, C 07 D 491/113,  
A 61 K 31/00

(30) Priorität: 13.07.79 DE 2928352  
07.12.79 DE 2949259  
30.04.80 DE 3016651  
30.04.80 DE 3016650

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 11.02.81  
Patentblatt 81/6

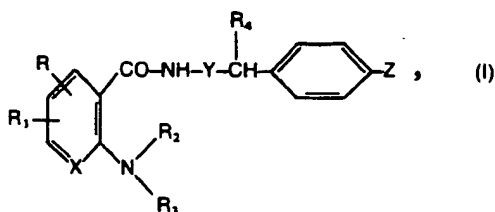
(64) Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU  
NL SE

(71) Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, Postfach 720,  
D-7950 Biberach (Riss) (DE)

(72) Erfinder: Griss, Gerhart, Dr. Dipl.-Chem.,  
Schopperweg 1, D-7950 Biberach 1 (DE)  
Erfinder: Sauter, Robert, Dr. Dipl.-Chem.,  
Albert-Schweizer Weg 9, D-7958 Laupheim (DE)  
Erfinder: Grell, Wolfgang, Dr. Dipl.-Chem.,  
Amriswilstrasse 7, D-7950 Biberach 1 (DE)  
Erfinder: Humaus, Rudolf, Dr. Dipl.-Chem.,  
Silcherstrasse 19, D-7950 Biberach 1 (DE)  
Erfinder: Rupprecht, Eckhard, Dr. Dipl.-Biologe,  
Riedbachstrasse 15, D-7960 Aulendorf-Tannhausen (DE)  
Erfinder: Kaubisch, Nikolaus, Dr. Dipl.-Chem.,  
Dinglingerstrasse 45, D-7950 Biberach 1 (DE)  
Erfinder: Kähling, Joachim, Dr., Haydnweg 8,  
D-7950 Biberach 1 (DE)  
Erfinder: Eisele, Bernhard, Dr., Beethovenstrasse 12,  
D-7950 Biberach 1 (DE)  
Erfinder: Piper, Helmut, Dr. Dipl.-Chem., Kapellenweg 5,  
D-7950 Biberach 1 (DE)  
Erfinder: Noll, Klaus, Dr. Dipl.-Chem., Im Schönblick 3,  
D-7951 Warthausen 1 (DE)

(54) Neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel.

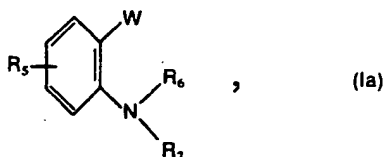
(57) Neue Carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel



Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino- oder Cyanogruppe bedeutet, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, welche insbesondere blutzuckersenkende Eigenschaften besitzen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia können nach für analoge Verbindungen üblichen Verfahren hergestellt werden.

und neue 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel



worin R, R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub>, X, Y und Z die in Patentanspruch 1 sowie R<sub>5</sub>-R<sub>7</sub> und W die in Patentanspruch 14 angegebene Bedeutung haben, und deren Säureadditionssalze, welche eine Wirkung auf den Stoffwechsel aufweisen. Außerdem stellen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia sowie die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

EP 0 023 569 A1

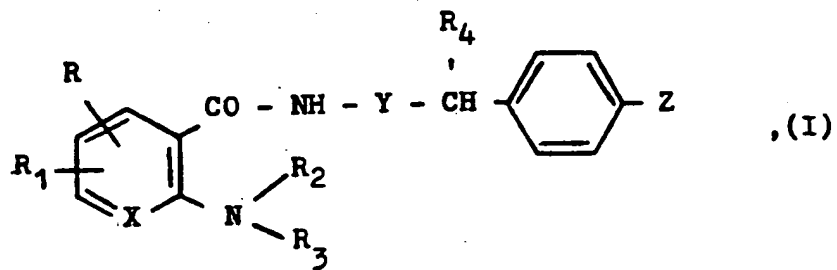
Dr. Karl Thomae GmbH  
Case 5/748 -Dr.Fl./Kp.  
Auslandstext

**BEZEICHNUNG GEÄNDERT**  
**siehe Titelseite**

Neue Carbonsäure-Derivate, deren Herstellung  
und deren Verwendung

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel

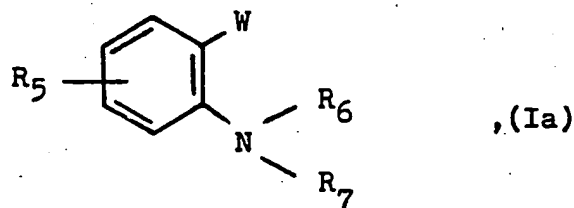


deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe darstellt oder enthält, und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die neuen Carbonsäure-Derivate enthaltende Arzneimittel.

10

- 2 -

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die neuen 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel



deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, und Verfahren zu  
5 ihrer Herstellung sowie die Verwendung der neuen 2-Amino-benzoesäure-Derivate als Arzneimittel und/oder als Zwischenprodukte zur Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, nämlich eine Wir-  
10 kung auf den Stoffwechsel. So besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I insbesondere eine blutzuckersenkende und/oder lipidsenkende Wirkung und die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eine lipidsenkende Wirkung.

In den obigen allgemeinen Formeln I und Ia bedeutet

15 R ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Iminoring,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,  
20 eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Carboxygruppe, eine Alkanoylamino-, Alkoxy-carbonyl- oder Dialkylamidossulfonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

$R_2$  und  $R_3$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder Adamantylgruppen oder

$R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring, der durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und/oder eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine Iminogruppe, welche durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- oder Furoylgruppe substituiert sein kann, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Azabicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-azaspiro-alkylgruppe mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydro-pyridino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino- oder Dodecamethyleniminogruppe,

$R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

X ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,

- Y ein Sauerstoffatom, eine Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe,
- Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl- oder Hydroxycarbonyläthylengruppe, eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe, eine gegebenenfalls durch 2 oder 3 Alkoxygruppen, durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Äthylendioxygruppe substituierte Methylgruppe, wobei die Alkoxygruppe jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Acetylgruppe, eine durch eine oder zwei Alkoxycarbonylgruppen mit insgesamt je 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch zwei Carboxygruppen substituierte Äthyl- oder Äthylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder auch eine durch eine Carboxygruppe substituierte Äthylgruppe, wenn die Reste  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste bedeuten,
- $R_5$  ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Cyano- oder Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Alkyl-phenylamino- oder N-Alkyl-benzylaminogruppe, wobei der Alkyl-

teil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Iminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine durch zwei, drei oder vier Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe mit insgesamt 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino- oder Tetrahydro-pyridinogruppe und

W eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

Für die bei der Definition der Reste R, R<sub>1</sub> bis R<sub>7</sub>, W, Y und Z eingangs erwähnten Bedeutungen kommen also

25 für R die Bedeutung des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, der Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,

30 für R<sub>1</sub> die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, die der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Hexyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, tert.Butoxy-, Pentyloxy-, Isopentyloxy-, Neopentyloxy-, tert.Pentyloxy-, Hexyloxy-, Benzyloxy-, 1-Phenyläthoxy-, 2-Phenyläthoxy-, 1-Phenylpropoxy-, 2-Phenylpropoxy-, 3-Phenylpropoxy-, Nitro-, Cyano-, Amino-, Formylamino-,

Acetamido-, Propionylamino-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Dimethylamidossulfonyl-, Diäthylamidossulfonyl-, Dipropylamidossulfonyl-, Äthyl-methylamidossulfonyl-, Methyl-propylamidossulfonyl- oder Äthyl-propylamidossulfonylgruppe,

für  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom die der Dimethylamino-, Diäthylamino-, Dipropylamino-, Diisopropylamino-, Dibutylamino-, Diisobutylamino-, Dipentylamino-, Dihexylamino-, Diheptylamino-, N-Methyl-äthylamino-, N-Methyl-propylamino-, N-Isopropyl-propylamino-, N-Isobutyl-propylamino-, N-Methyl-isopropylamino-, N-Methyl-butylamino-, N-Äthyl-butylamino-, N-Äthyl-isopropylamino-, N-Äthyl-pentylamino-, N-Propyl-butylamino-, N-Propyl-heptylamino-, Dicyclohexylamino-, N-Methyl-cyclohexylamino-, N-Äthyl-cyclohexylamino-, N-Propyl-cyclohexylamino-, N-Isobutyl-cyclohexylamino-, Dibenzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Äthyl-benzylamino-, N-Propyl-benzylamino-, N-Isopropyl-benzylamino-, N-Butyl-benzylamino-, N-Heptyl-benzylamino-, N-Methyl-phenyläthylamino-, N-Methyl-phenylpropylamino-, N-Äthyl-phenyläthylamino-, N-Propyl-phenyläthylamino-, N-Butyl-phenylpropylamino-, Diallylamino-, Dibutenylamino-, Dipentenylamino-, Diheptenylamino-, N-Methyl-adamantylamino-, N-Äthyl-adamantylamino-, N-Propyl-adamantylamino-, Trimethylenimino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino-, Dodecamethylenimino-, Methyl-pyrrolidino-, Dimethylpyrrolidino-, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridino-, Methyl-piperidino-, Dimethylpiperidino-, Trimethyl-piperidino-, Tetramethyl-piperidino-, Äthyl-piperidino-, Diäthyl-piperidino-, Methyl-äthyl-piperidino-, Propyl-piperidino-, Dipropyl-piperidino-, Methyl-propyl-piperidino-, Isopropyl-piperidino-, Äthyl-propyl-piperidino-, Butyl-piperidino-, Isobutyl-piperidino-, tert.-Butyl-piperidino-, cis-3,5-Dimethylpiperidino-, trans-3,5-Dimethyl-piperidino-, cis-3,5-Di-

Äthyl-piperidino-, trans-3,5-Dipropyl-piperidino-, Hydroxy-pyrrolidino-, Hydroxy-piperidino-, Methoxy-pyrrolidino-, Methoxy-piperidino-, Äthoxy-piperidino-, Propoxy-piperidino-, Isopropoxy-piperidino-, Phenyl-piperidino-, Hydroxycarbonyl-pyrrolidino-, Hydroxycarbonyl-piperidino-, Methoxycarbonyl-piperidino-, Äthoxycarbonyl-piperidino-, Propoxycarbonyl-piperidino-, Isopropoxycarbonyl-piperidino-, 3,3,5,5-Tetramethyl-piperidino-, 3,3,5,5-Tetraäthyl-piperidino-, 3,3,5,5-Tetrapropyl-piperidino-, Pyrrolidon-1-yl-, Piperidon-1-yl-, Hexahydroazepinon-1-yl-, Morpholino-, Methyl-morpholino-, Dimethyl-morpholino-, Propyl-morpholino-, Thiomorpholino-, Methylthiomorpholino-, Dimethyl-thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Dimethyl-1-oxidothiomorpholino-, 1,1-Dioxidothiomorpholino-, Dimethyl-1,1-dioxidothiomorpholino-, Piperazino-, N-Methyl-piperazino-, N-Äthyl-piperazino-, N-Propyl-piperazino-, N-Isopropyl-piperazino-, N-Phenyl-piperazino-, N-Chlorphenyl-piperazino-, N-Bromphenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piperazino-, N-Methoxycarbonyl-piperazino-, N-Äthoxy-carbonyl-piperazino-, N-Propoxycarbonyl-piperazino-, N-Furoyl-piperazino-, Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-3-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-, 3-Aza-bicyclo-nonan-3-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl- oder 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-gruppe,

für  $R_4$  die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe,

für Y die des Sauerstoffatoms, die der Imino-, Methylen-, Methyl-methylen-, Äthyl-methylen-, Propyl-methylen-, Dimethyl-methylen-, Diäthyl-methylen- oder Methyl-propyl-methylen-gruppe und

für Z die Bedeutung des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, die der Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl-,

Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycar-  
 bonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, Isobutoxy-  
 carbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hex-  
 oxycarbonyl-, Heptoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, Phen-  
 oxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenyläthoxycarbonyl-,  
 Cyclopropoxycarbonyl-, Cyclopentoxycarbonyl-, Cyclohexyl-  
 oxycarbonyl-, Cycloheptoxycarbonyl-, Methyl-, Dimethoxy-  
 methyl-, Diäthoxymethyl-, Triäthoxymethyl-, Dipropoxyme-  
 thyl-, Tripropoxymethyl-, Hydroxycarbonylmethyl-, Meth-  
 oxycarbonylmethyl-, Äthoxycarbonylmethyl-, Propoxycarbo-  
 nylmethyl-, 1,3-Dioxolan-2-yl-, Acetyl-, Hydroxycarbonyl-  
 acetyl-, Methoxycarbonylacetyl-, Äthoxycarbonylacetyl-,  
 Isopropoxycarbonylacetyl-, 2-Hydroxycarbonyläthylen-,  
 2-Methoxycarbonyläthylen-, 2-Äthoxycarbonyläthylen-, 2-  
 Hydroxycarbonyläthyl-, 2-Methoxycarbonyläthyl-, 2-Äth-  
 oxycarbonyläthyl-, 2-Isopropoxycarbonyläthyl-, 2,2-Bis-  
 hydroxycarbonyläthyl-, 2,2-Bis-äthoxycarbonyläthyl-,  
 Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Äthylaminocarbonyl-,  
 Isopropylaminocarbonyl-, Butylaminocarbonyl-, Pentyl-  
 aminocarbonyl-, Hexylaminocarbonyl-, Heptylaminocarbonyl-,  
 Allylaminocarbonyl-, Diallylaminocarbonyl-, Dimethyl-  
 aminocarbonyl-, Diäthylaminocarbonyl-, Dipropylaminocar-  
 bonyl-, Dihexylaminocarbonyl-, N-Methyläthylaminocarbo-  
 nyl-, Cyclopropylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbo-  
 nyl-, Cyclohexylaminocarbonyl-, Cycloheptylaminocarbonyl-,  
 Dicyclohexylaminocarbonyl-, N-Methylcyclohexylaminocar-  
 bonyl-, N-Äthyl-cyclohexylaminocarbonyl-, N-Propyl-cyclo-  
 hexylaminocarbonyl-, N-Pentyl-cyclohexylaminocarbonyl-,  
 Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Thiomorpho-  
 linocarbonyl-, N-Methyl-piperazinocarbonyl-, N-Äthyl-  
 piperazinocarbonyl- oder N-Propyl-piperazinocarbonyl-  
 gruppe,

für R<sub>5</sub> die Bedeutung des Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der  
 Amino-, Cyano-, Hydroxy-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-,  
 Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, tert.Butoxy-, Pent-  
 oxy-, Hexoxy-, Benzyloxy-, 1-Phenyläthoxy-, 2-Phenyl-  
 äthoxy-, 1-Phenyl-propoxy- oder 3-Phenyl-propoxygruppe,

für R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom die Bedeutung der  
 N-Methyl-phenylamino-, N-Äthyl-phenylamino-, N-Isopropyl-  
 phenylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Äthyl-benzylamino-,  
 N-Propyl-benzylamino-, N-Äthyl-cyclohexylamino-, N-Pro-  
 pyl-cyclohexylamino-, N-Isopropyl-cyclohexylamino-, N-  
 Butyl-cyclohexylamino-, Pyrrolidino-, Hexamethylenimino-,  
 Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylen-  
 imino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino-, Dode-  
 camethylenimino-, Methyl-piperidino-, Äthyl-piperidino-,  
 Propyl-piperidino-, Isopropyl-piperidino-, Butyl-piperi-  
 dino-, Isobutyl-piperidino-, tert.-Butyl-piperidino-,  
 Methoxy-piperidino-, Äthoxy-piperidino-, Propoxy-piperi-  
 dino-, Isopropoxy-piperidino-, Methoxycarbonyl-piperi-  
 dino-, Äthoxycarbonyl-piperidino-, Propoxycarbonyl-piperi-  
 dino-, Isopropoxycarbonyl-piperidino-, Dimethyl-piperi-  
 dino-, Trimethyl-piperidino-, Tetramethyl-piperidino-,  
 Diäthyl-piperidino-, Dipropyl-piperidino-, Tetraäthyl-  
 piperidino-, Methyl-äthyl-piperidino-, Äthyl-propyl-pi-  
 peridino-, Morpholino-, Methyl-morpholino-, Äthyl-morpho-  
 lino-, Propylmorpholino-, Dimethyl-morpholino-, Diäthyl-  
 morpholino-, Thiomorpholino-, Methyl-thiomorpholino-,  
 Propyl-thiomorpholino-, Dimethyl-thiomorpholino-, N-Me-  
 thyl-piperazino-, N-Äthyl-piperazino-, N-Propyl-piper-  
 azino-, N-Methoxycarbonyl-piperazino-, N-Äthoxycarbonyl-  
 piperazino-, N-Isopropoxycarbonyl-piperazino-, N-Phenyl-  
 piperazino-, N-Fluorphenyl-piperazino-, N-Chlorphenyl-  
 piperazino-, N-Bromphenyl-piperazino-, N-Pyridyl-piper-  
 azino-, N-Benzyl-piperazino-, N-Furoyl-piperazino-, Octa-  
 hydro-isoindol-2-yl-, Tetrahydro-isoquinolin-2-yl-, Octa-  
 hydro-isoquinolin-2-yl-, Decahydro-isoquinolin-2-yl-,  
 Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-3-  
 yl-, 3-Aza-bicyclo-nonan-3-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-  
 [4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-  
 yl- oder Tetrahydro-pyridinogruppe und

für W die Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl- oder Cyangruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formeln I und Ia sind jedoch diejenigen, in denen

5 R ein Wasserstoffatom,

10  $R_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxy-, Nitro-, Amino-, Acetamido-, Dimethylaminosulfonyl- oder Benzyloxygruppe,

$R_2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Benzyl-, Adamantyl- oder Allylgruppe,

15  $R_3$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Allylgruppe oder

20  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen im Iminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung je durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen disubstituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung je durch zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen tetrasubstituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorpholino-gruppe, eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Methyl-, Benzyl-, Phenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl-, Furoyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperazino-

25

30

gruppe, eine Pyrrolyl-, Piperidon-(2)-yl-(1)-, 1,2,3,6-Tetra-  
 hydropyridino-, 1,4-Diazo-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-  
 Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, Octahydro-isoindol-2-  
 yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-  
 5 Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-,  
 1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-  
 3-yl- oder 3-Aza-bicyclo-nonan-3-yl-gruppe,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X eine CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom,

10 Y eine Methylen-, Methyl-methylen- oder Dimethylmethylen-  
 gruppe, eine NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom und

Z eine Carboxy-, Cyano-, Formyl- oder Hydroxymethylgruppe,  
 eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoff-  
 atomen, eine Cyclohexyloxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Di-  
 15 äthoxymethyl-, Hydroxycarbonylmethyl-, Bis-2,2-äthoxy-carbo-  
 nyl-äthyl-, 2-Hydroxy-carbonyl-äthyl- oder 2-Äthoxy-carbo-  
 nyl-äthylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbo-  
 nyl- oder Äthoxy-carbonylgruppe substituierte Acetylgruppe  
 oder auch eine 2-Hydroxycarbonyl-äthylgruppe, wenn die Reste  
 20 R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoff-  
 atom eine der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste dar-  
 stellen,

R<sub>5</sub> ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Amino-, Cyano- oder  
 Benzyloxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlen-  
 25 stoffatomen,

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom  
 eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, wobei der Alkylteil 2  
 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine unverzweigte  
 Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Imino-  
 30 ring, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis  
 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Methoxy- oder Äthoxy-

carbonylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung durch je eine Methyl- oder Äthylgruppe disubstituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung durch Methylgruppen tetrasubstituierte Piperidinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Methyl-, Benzyl-, Phenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl-(2)-, Äthoxycarbonyl- oder Furoyl-(2)-gruppe substituierte Piperazinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine Pyrrolidino-, Tetrahydro-pyridino-, N-Methyl-phenylamino-, N-Methyl-benzylamino-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, 3-Aza-bicyclo-nonan-3-yl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-3-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl- oder Octahydro-isoindol-2-yl-Gruppe und

W die Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl- oder Cyangruppe bedeuten, und deren Salze, insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen, in denen der Rest  $R_1$  bzw.  $R_5$  sich in Position 5 des Benzolringes befindet.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia sind jedoch diejenigen, in denen

R ein Wasserstoffatom,

$R_1$  in 5-Position ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Carboxy-, Cyano- oder Nitrogruppe,

$R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N,N-Dialkylamino- oder N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino- oder Nonamethyleniminogruppe, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine

Methoxy- oder Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine oder zwei Methyl- oder Äthylgruppen substituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls in 2- und 6-Stellung je durch eine Methyl-  
 5 gruppe substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,4,5-Tetra-  
 10 hydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, 3-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-3-yl- oder N-Methyl-adamantyl-(1)-amino-Gruppe,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X die CH-Gruppe,

15 Y eine Methylen-, Methyl-methylen-, Dimethyl-methylen- oder NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom,

Z eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxy-, Formyl- oder Hydroxymethylgruppe,

20 R<sub>5</sub> in 5-Position eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, ein Chlor- oder Bromatom,

R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 6 bis 8 Kohlenstoffatomen im Iminoring, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, Deca-  
 25 hydro-3H-3-benzazepin-3-yl- oder 4-Methoxy-piperidinogruppe und

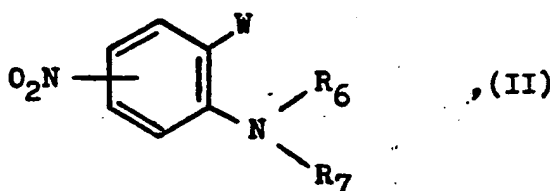
W die Carboxygruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z oder W eine Carboxygruppe dar-  
 30 stellt.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

1. Herstellung der 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel Ia:

- 5 a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der  $R_5$  eine Aminogruppe darstellt:

Reduktion einer Nitroverbindung der allgemeinen Formel



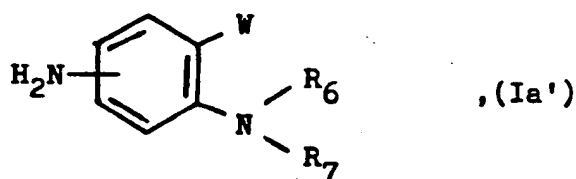
in der

$R_6$ ,  $R_7$  und W wie eingangs definiert sind.

- 10 Die Reduktion wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Wasser, Wasser/Äthanol, Dioxan, Methanol/Dioxan, Essigester, Dimethylformamid oder Dioxan/Dimethylformamid mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle, Platin oder Raney-Nickel
- 15 bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar, mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel, mit naszierendem Wasserstoff, z.B. mit Zink/Essigsäure, Zinn/Salzsäure oder Eisen/Salzsäure, oder mit einem Metallsalz, z.B. Zinn-(II)-chlorid/Salzsäure oder Eisen-(II)-sulfat/Schwefelsäure,
- 20 bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

- 25 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der  $R_5$  eine Hydroxygruppe, eine Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_6$ ,  $R_7$  und  $W$  wie eingangs definiert sind, mit einem Nitrit und anschließendes Erwärmen des so erhaltenen Diazoniumsalzes gegebenenfalls in Gegenwart von Kupfer oder eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes.

5

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia' in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in Wasser/Salzsäure, Methanol/Salzsäure oder Dioxan/Salzsäure, mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit oder einem Ester der salpetrigen Säure, in ein Diazoniumsalz bei niederen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $5^{\circ}\text{C}$ , übergeführt wird.

10

Das so erhaltene entsprechende Diazoniumsalz wird anschließend z.B. als Fluoroborat, als Hydrosulfat in Schwefelsäure, als Hydrochlorid in Gegenwart von Kupfer oder in Gegenwart eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes wie Kupfer-(I)-chlorid/Salzsäure, Kupfer-(I)-bromid/Bromwasserstoffsäure oder Trinatrium-kupfer-(I)-tetracyanid bei pH 7, durch Erwärmen, z.B. auf Temperaturen zwischen  $15$  und  $90^{\circ}\text{C}$ , in die entsprechende Verbindung übergeführt.

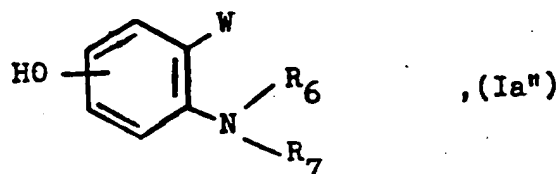
15

20

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_5$  eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt:

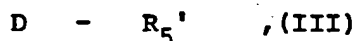
25

Alkylierung einer Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_6$ ,  $R_7$  und  $W$  wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_5'$  eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen und

$D$  eine nukleophile Austrittsgruppe oder zusammen mit dem benachbarten H-Atom des Restes  $R_5'$  eine Diazogruppe bedeuten, und erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse.

Als Austrittsgruppe kommt beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Sulfonyloxygruppe wie die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Methoxysulfonyloxygruppe in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Äther, Tetrahydrofuran, Äthanol, Aceton, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat, Bariumhydroxid, Natriumäthylat oder Kalium-tert.butylat mit einem Alkylierungsmittel wie Diazomethan, Diazoäthan, Methyljodid, Äthyljodid, Isopropylbromid, Butylbromid, Dimethylsulfat, Diäthylsulfat oder p-Toluolsulfonsäuremethylester

bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 15 und 70°C, durchgeführt.

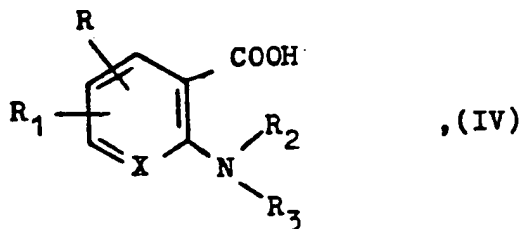
Bedeutet hierbei W eine Carboxygruppe, so wird diese bei der Alkylierung mit einem Diazoalkan oder bei der Alkylierung in Gegenwart einer starken Base gleichzeitig verestert. Der so erhaltene Ester wird anschließend gewünschtenfalls mittels Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder Base in die entsprechende Carbonsäure übergeführt.

Eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W eine Cyano-, Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe darstellt, kann anschließend mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird vorzugsweise in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Dioxan, Wasser/Äthanol oder Wasser/Tetrahydrofuran in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

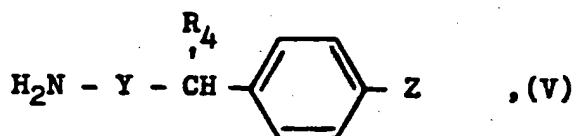
## 2. Herstellung der Carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I:

### a) Umsetzung einer Aminobenzoessäure der allgemeinen Formel



in der

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und X wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R<sub>4</sub>, Y und Z wie eingangs definiert sind, oder mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel V, wenn eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IV eingesetzt wird und wenn Z in einem N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel V keine Carboxy- oder Aminogruppe enthält.

Das Verfahren betrifft somit die Acylierung einesamins der allgemeinen Formel V mit einer Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IV in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder eines wasserentziehenden Mittels oder mit deren funktionellen Derivaten oder

die Umsetzung einer Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IV mit einem Amin der allgemeinen Formel V, in der Z keine Carboxy- oder Aminogruppe darstellt, in Gegenwart eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels oder mit dessen reaktionsfähigen Derivaten.

Als gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte funktionelle Derivate einer Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IV kommen beispielsweise deren Alkyl-, Aryl- oder Aralkylester oder -thioester wie der Methyl-, Äthyl-, Phenyl- oder Benzylester, deren Imidazolide, deren Säurehalo-

genide wie das Säurechlorid oder -bromid, deren Anhydride, deren gemischte Anhydride mit aliphatischen oder aromatischen Carbon-, Sulfen-, Sulfin- oder Sulfonsäuren oder Kohlensäureestern, z.B. der Essigsäure, Propionsäure, p-Toluolsulfonsäure oder der O-Äthyl-kohlensäure, deren O-Triphenylphosphonium-Komplexe, deren N-Acyloxyimide, deren Azide oder Nitrile oder die entsprechenden Amino-thiobenzoessäure-Derivate, und als gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte reaktionsfähige Derivate eines Amins der allgemeinen Formel V, wenn Z keine Carboxy- oder Aminogruppe enthält, deren Phosphazoderivate in Betracht.

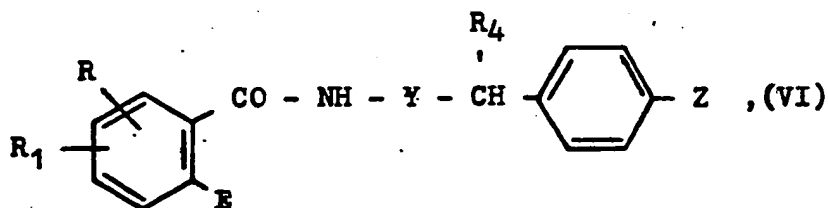
Als säureaktivierende und/oder wasserentziehende Mittel kommen beispielsweise ein Chlorameisensäureester wie Chlorameisensäureäthylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Thionylidiimidazol, Bortrifluoridätherat oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triäthylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, und gegebenenfalls in Gegenwart eines säureaktivierenden Mittels bei Temperaturen zwischen  $-25$  und  $250^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Hierbei braucht ein gegebenenfalls im Reaktionsgemisch entstandenes funktionelles Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel IV oder V nicht isoliert zu werden, ferner kann die Umsetzung auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Desweiteren kann während der Umsetzung entstehen-

des Wasser durch azeotrope Destillation, z.B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.

- 5 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  mit Ausnahme der Hydroxy- und Aminogruppe wie eingangs definiert ist,  
 X eine CH-Gruppe und  
 10 Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

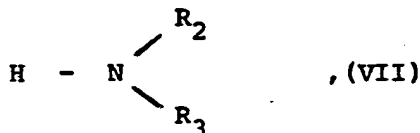


in der

$R$ ,  $R_4$  und  $Z$  wie eingangs und

$R_1$  und  $Y$  wie oben definiert sind und

15  $E$  ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

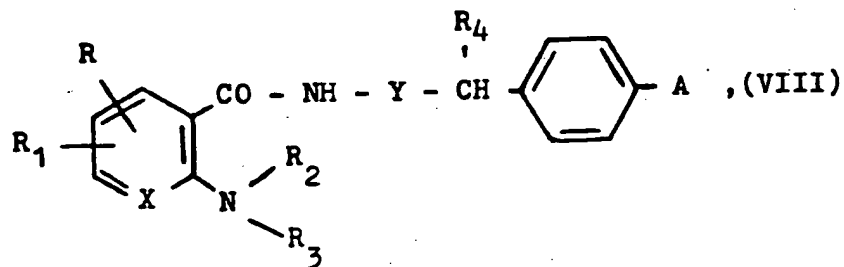
$R_2$  und  $R_3$  wie eingangs definiert sind.

Unter den bei der Definition des austauschbaren Restes E verwendeten Begriff "ein Halogenatom" ist insbesondere ein Chlor- oder Bromatom oder auch ein Fluoratom, wenn  $R_1$  die Nitrogruppe darstellt, zu verstehen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol, Dimethylformamid oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel VII gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kupfer und gegebenenfalls in einem Druckgefäß bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

- c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Carboxygruppe und Y keine NH-Gruppe darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R$ ,  $R_1$  bis  $R_4$  und  $X$  wie eingangs definiert sind,

$Y$  mit Ausnahme der NH-Gruppe wie eingangs definiert ist und

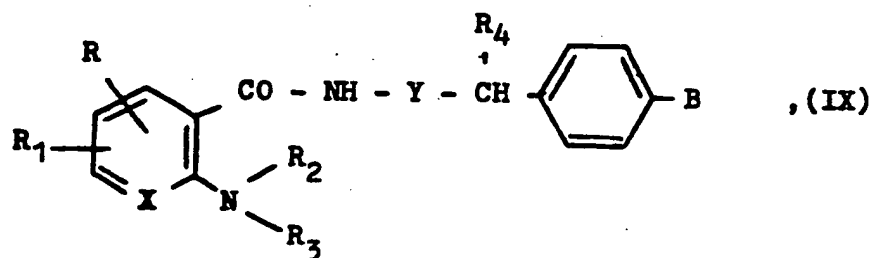
$A$  eine durch Oxidation in eine Carboxygruppe überföhrbare Gruppe bedeutet.

5 Als eine derartige oxidierbare Gruppe kommt beispielsweise die Formylgruppe und deren Acetale, die Hydroxymethylgruppe und deren Äther, eine unsubstituierte oder substituierte Acylgruppe wie die Acetyl-, Chloracetyl-, Propionyl- oder Malonsäure-(1)-yl-gruppe oder eine Malonester-(1)-yl- in Betracht.

10 Die Umsetzung wird mit einem Oxidationsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Eisessig, Pyridin oder Tetrachlorkohlenstoff bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, zweckmäßigerweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt. Die Umsetzung wird jedoch vorzugsweise mit Silberoxid/Natronlauge, Mangandioxid/Aceton oder Methylenchlorid, Wasserstoffperoxid/Natronlauge, Brom oder Chlor/Natron- oder Kalilauge oder Chromtrioxid/Pyridin durchgeführt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Carboxygruppe darstellt:

Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der R, R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub>, X und Y wie eingangs definiert sind und B eine durch Hydrolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt.

Als derartige hydrolysierbare Gruppen kommen beispielsweise die Nitrilgruppe, funktionelle Derivate der Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Orthoester, Iminoäther, Amidine oder Anhydride, eine Malonester-(1)-yl-gruppe, die Tetrazolylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte 1,3-Oxazol-(2)-yl- oder Dihydro-1,3-oxazol-(2)-yl-gruppe in Betracht.

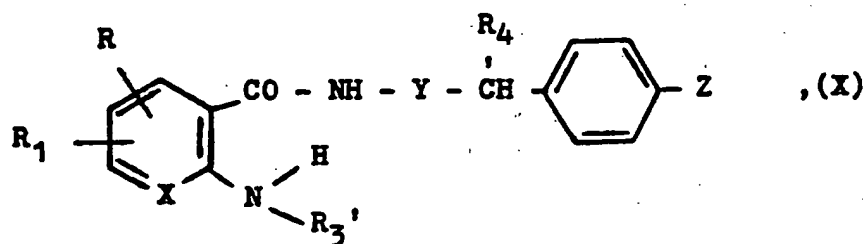
Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bedeutet in einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, B die Cyangruppe, so wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart von Äthanol/Chlorwasserstoff durchgeführt, hierbei bildet sich im Reaktionsgemisch der entsprechende Imino- und Orthoester bzw. nach Wasserzugabe der entsprechende Ester, welcher nach Zugabe von Wasser hydrolysiert wird.

- e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen,  $R_3$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Alky-

leniminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe und Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe bedeuten:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
 R, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, X und Z wie eingangs definiert sind,  
 R<sub>3</sub>' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R<sub>3</sub> vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und  
 Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
 R<sub>2</sub>' die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder zusammen mit dem Rest R<sub>3</sub>' der Formel XI eine geradkettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2- und 4-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe darstellt und

G eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeutet.

5 Als ein Alkylierungsmittel der Formel XI kommen somit beispielsweise die entsprechenden Halogenide oder Sulfate wie Methyljodid, Äthyljodid, Propylbromid, Benzylchlorid, Benzylbromid, Dimethylsulfat oder Diäthylsulfat in Betracht.

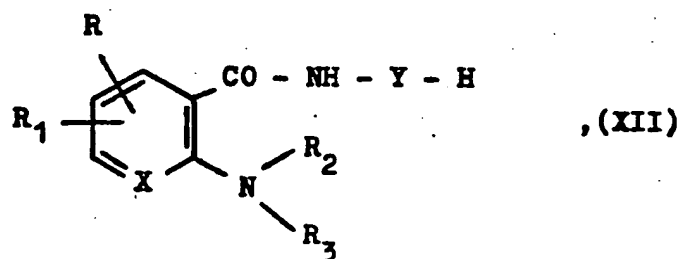
10 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat, Kaliumkarbonat oder Kalium-tert.butylat  
15 oder einer tertiären organischen Base wie Pyridin, bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 75°C, durchgeführt. Setzt man eine Carbonsäure der allgemeinen Formel X ein, so kann diese je nach den verwendeten Reaktionsbedingungen, z.B.  
20 bei Temperaturen oberhalb Raumtemperatur und in Gegenwart eines Alkoholats als Base, gleichzeitig in den entsprechenden Ester übergeführt werden.

Die Methylierung kann auch in der Weise durchgeführt werden, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel X mit Formalin in Gegenwart eines Reduktionsmittels, z.B. Ameisensäure oder Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. Palladium oder Platin, gegebenenfalls in  
25 einem Lösungsmittel wie Ameisensäure oder Eisessig bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches umgesetzt wird.  
30

Eine Verbindung der allgemeinen Formel X kann auch im Reaktionsgemisch durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Isatosäureanhydrids mit einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel V hergestellt werden.

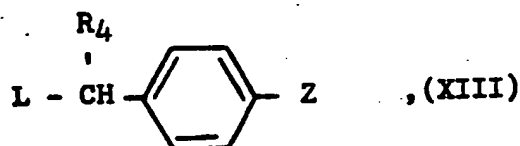
- f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y die NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R, R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> und X wie eingangs definiert sind und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder deren Alkalisalz mit einem Phenylderivat der allgemeinen Formel



in der

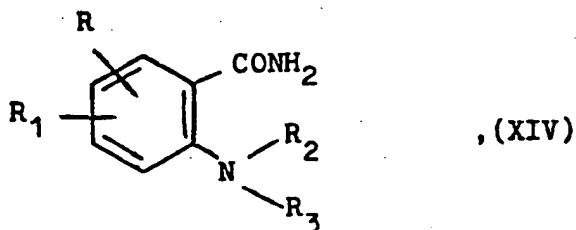
R<sub>4</sub> und Z wie eingangs definiert sind und L eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Methoxysulfonyloxygruppe, bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid vorzugsweise in Gegen-

einer Base wie Natriumkarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Kalium-tert.butylat bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt. Setzt man hierbei einen Ester ein, so kann dieser je nach den verwendeten Reaktionsbedingungen, z.B. bei erhöhten Temperaturen und in Gegenwart eines Überschusses der eingesetzten Base, gleichzeitig in die entsprechende Carbonsäure übergeführt werden.

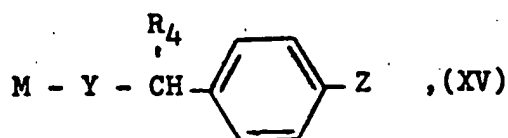
- g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  
 $R_1$  mit Ausnahme der Hydroxy-, Carboxy-, Amino- und Alkanoylaminogruppe wie eingangs definiert ist,  
 $X$  eine CH-Gruppe und  
 $Y$  eine durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt:

Umsetzung eines Amids der allgemeinen Formel



in der

$R$ ,  $R_2$  und  $R_3$  wie eingangs definiert sind und  
 $R_1$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder dessen Alkalisalz mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}_4$  und Z wie eingangs definiert sind,

Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt und

M eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, durchgeführt.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

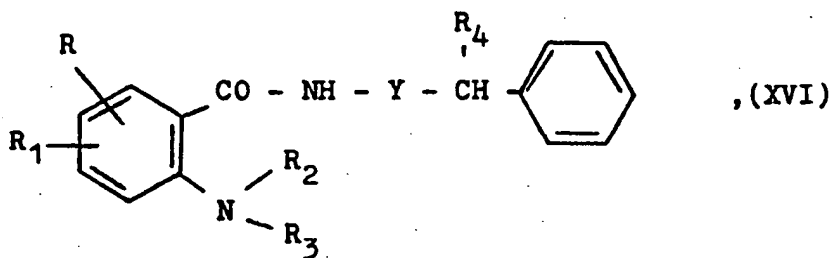
$\text{R}_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Carboxy- oder Alkanoylaminogruppe,

X eine CH-Gruppe,

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und

Z eine Carboxygruppe darstellt:

Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

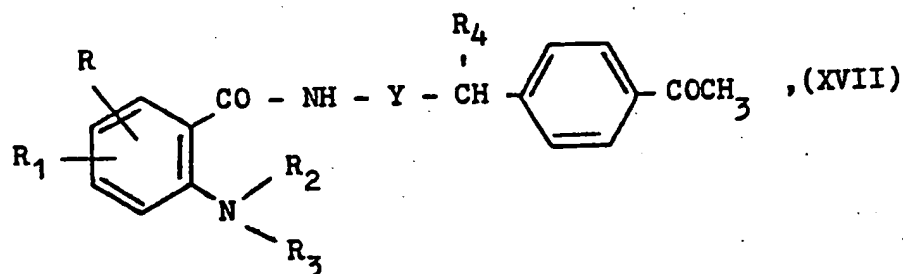
R und R<sub>2</sub> bis R<sub>4</sub> wie eingangs definiert sind,

R<sub>1</sub> und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, mit einem Oxalylhalogenid oder Phosgen in Gegenwart einer Lewis-Säure.

Die Friedel-Crafts-Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Nitrobenzol oder Schwefelkohlenstoff in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

- 1) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Nitro-, Carboxy-, Alkanoylamino- oder Alkoxycarbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, X eine CH-Gruppe, Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und Z die Carboxygruppe bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und R<sub>2</sub> bis R<sub>4</sub> wie eingangs definiert sind,  
 R<sub>1</sub> und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, mit  
 einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten  
 Hypohalogenit.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmit-  
 tel wie Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei  
 Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei  
 Temperaturen zwischen 25 und 50°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß ein Carbonsäureamid der allgemeinen  
 Formel I, in der Z eine Carboxygruppe darstellt, so kann dieses  
 gewünschtenfalls mittels Veresterung bzw. mittels Amidierung in  
 eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  
 Z eine veresterte Carboxygruppe oder eine gegebenenfalls durch  
 eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-  
 gruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit  
 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Aminocar-  
 bonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Thio-  
 morpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe dar-  
 stellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> und/oder  
 Z eine Nitrogruppe darstellen, so kann dieses mittels Reduktion

in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  und/oder Z eine Aminogruppe darstellen, übergeführt werden, und/oder

- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  und/oder
- 5 Z eine Aminogruppe darstellen, so kann dieses über ein entsprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Hydroxy- oder Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und/oder Z ein Chlor- oder Bromatom oder die Nitrilgruppe darstellen, übergeführt werden,
- 10 wobei eine so gegebenenfalls erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Hydroxygruppe darstellt, anschließend mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden kann, in der  $R_1$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine
- 15 Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, und/oder

- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Aminogruppe darstellt, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$
- 20 eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil darstellt, übergeführt werden, und/oder

- ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Alkoxycarbonylgruppe und/oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Iminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Carboxygruppe und/oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischen-
- 25 liegenden Stickstoffatom eine durch eine Carboxygruppe substituierte Iminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, übergeführt werden, und/oder
- 30

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Benzylpiperazinogruppe darstellt, mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  
5  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mittels Enthalogenerung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  
10  $R_1$  ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion mit einem Metallhydrid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethyl-  
15 gruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

20 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, so kann diese mittels Halogenierung und anschließende Umsetzung mit einem Malonsäureester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch zwei Alkoxy-carbonylgruppen substituierte Äthyl-  
25 gruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, so kann dieses mittels Acetalisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Dialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt  
30 werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, so kann dieses mittels Kondensation und gegebenenfalls anschließende Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch eine Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Äthylengruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z ein Wasserstoffatom darstellt, so kann dieses mittels Friedel-Crafts-Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Acetylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine Nitrilgruppe darstellt, so kann dieses mittels Alkoholyse über einen entsprechenden Iminoester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Alkoxycarbonylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Acetylgruppe darstellt, so kann dieses durch Erhitzen mit einem Amin und Schwefel und anschließend mit einer anorganischen Base in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die 2-Hydroxycarbonylmethylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z die Carboxygruppe darstellt, so kann dieses mittels Überführung in ein Sulfonsäurehydrazid und anschließende Disproportionierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt werden, und/oder

ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, X eine CH-Gruppe, Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und Z ein Chlor- oder Bromatom bedeuten, so kann dieses nach Überführung in eine entsprechende metallorganische Verbindung mit Kohlendioxid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Carboxygruppe darstellt, übergeführt werden.

Die nachträgliche Veresterung bzw. Amidierung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem entsprechenden Alkohol oder Amin, Pyridin, Toluol oder Dioxan, in Gegenwart eines säureaktivierenden und/oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, Chlorameisensäureäthylester, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol oder durch Umesterung, z.B. mit einem entsprechenden Kohlensäurediester, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nachträgliche Reduktion der Nitroverbindung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)-chlorid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nachträgliche Umsetzung eines Diazoniumsalzes, z.B. des Fluoroborats, des Hydrosulfats in Schwefelsäure oder des Hydrochlorids in Gegenwart von Kupfer oder eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes wie Kupfer-(I)-chlorid/Salzsäure, Kupfer-(I)-

bromid/Bromwasserstoffsäure oder Trinatrium-kupfer-(I)-tetracyanid bei pH 7, wird bei leicht erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 15 und 100°C, durchgeführt. Das hierzu erforderliche Diazoniumsalz wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in Wasser/Salzsäure, Methanol/Salzsäure oder Dioxan/Salzsäure, durch Diazotierung einer entsprechenden Aminoverbindung mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit oder einem Ester der salpetrigen Säure, bei niederen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen -10 und 5°C, hergestellt.

10 Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Äther, Tetrahydrofuran oder in einem Überschuß des verwendeten Acylierungsmittels, z.B. Ameisensäure, Essigsäure- oder Propionsäure bzw. deren Anhydriden, Säurechloriden oder Estern, gegebenenfalls in Gegenwart  
15 einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen kann, und gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels bei Temperaturen zwischen -25 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und  
20 der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder  
25 Wasser/Dioxan bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Entbenzylierung und/oder Enthaloxygenierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol,  
30 Äthanol, Essigester oder Eisessig mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1-5 bar durchgeführt.

Die nachträgliche O-Alkylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Dimethylsulfat, Äthylbromid, p-Toluolsulfonsäure-benzylester oder Methansulfonsäure-isopropylester, gegebenenfalls in  
5 Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumhydroxid oder Kalium-tert.butylat und vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthanol, Pyridin oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

10 Die nachträgliche Reduktion mit einem Metallhydrid wird zweckmäßigerweise mit einem komplexen Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid in einem Lösungsmittel wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches,  
15 durchgeführt.

Die nachträgliche Oxidation einer Hydroxymethylgruppe wird zweckmäßigerweise mit einem Metalloxid wie Mangandioxid in einem Lösungsmittel wie Aceton oder Dichlormethan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur,  
20 durchgeführt.

Die nachträgliche Überführung einer Hydroxymethylgruppe in eine Halogenmethylgruppe wird mit einem Halogenierungsmittel wie Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid oder Phosphorpentachlorid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid,  
25 Tetrachlorkohlenstoff, Benzol oder Nitrobenzol und deren anschließende Umsetzung mit einem Malonsäureester, z.B. mit einem Alkalisalz des Malonsäurediäthylester, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt.

30 Die nachträgliche Acetalbildung wird zweckmäßigerweise in dem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel, z.B. in Methanol oder Äthanol, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure, oder durch Umacetalisierung mit einem entsprechenden

Orthoester, z.B. Orthoameisensäuretriäthylester, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 30 und 60°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Kondensation einer Formyl-Verbindung wird  
5 zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Tetrahydrofuran mit Malonsäure, mit einem Malonsäureester oder einem Trialkylphosphon-essigsäureester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base als Kondensationsmittel, z.B. in Gegenwart von Piperidin, Kalium-tert.butylat oder Natriumhydrid, bei Temperaturen  
10 turen zwischen 0 und 100°C durchgeführt; durch anschließendes Ansäuern, z.B. mit Salzsäure oder Schwefelsäure, erhält man die gewünschte Säure.

Die nachträgliche Friedel-Crafts-Acylierung wird mit einem entsprechenden Säurehalogenid oder Säureanhydrid in einem geeigneten  
15 Lösungsmittel wie Schwefelkohlenstoff, Methylenchlorid, Dichloräthan oder Nitrobenzol und in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

20 Die nachträgliche Alkoholyse wird vorzugsweise in einem entsprechenden wasserfreien Alkohol als Lösungsmittel, z.B. in wasserfreiem Methanol, Äthanol oder Propanol, in Gegenwart einer Säure wie Chlorwasserstoff oder Schwefelsäure bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des  
25 Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Willgerodt-Reaktion wird zweckmäßigerweise in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol durch Erhitzen der Acetylverbindung mit einem Amin, z.B. mit Morpholin, in Gegenwart von Schwefel durchgeführt; das  
30 so erhaltene entsprechende Thioamid wird anschließend durch Erhitzen in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumhydroxid in das entsprechende Essigsäure-Derivat übergeführt, besonders vorteilhaft wird die Umsetzung bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrolyse eines Orthoesters wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser/Methanol, Wasser/Dioxan, Wasser/Äthanol oder Wasser/Propanol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei niederen Temperaturen, 5 z.B. bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nachträgliche Disproportionierung eines Sulfonsäurehydrazids, welches man durch Umsetzung eines entsprechenden Hydrazins mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivat erhält, wird in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat in 10 einem Lösungsmittel wie Äthylenglykol bei Temperaturen zwischen 100 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei 160-170°C, durchgeführt.

Die Überführung einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I in eine entsprechende metallorganische Verbindung erfolgt zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel wie 15 Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Tetrahydrofuran/n-Hexan gegebenenfalls unter Schutzgas, z.B. unter Stickstoff, vorzugsweise mit einer entsprechenden Lithiumverbindung, z.B. Butyl-Lithium in n-Hexan, bei Temperaturen zwischen -60 und 50°C. Anschließend wird eine so erhaltene Lösung einer ent- 20 sprechenden metallorganischen Verbindung gegebenenfalls unter Schutzgas vorzugsweise in festes Kohlendioxid eingetragen.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia lassen sich ferner in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn 25 W oder Z eine Carboxygruppe darstellt oder Z eine Carboxygruppe enthält, überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure und als Basen Natriumhydroxid, Kaliumhy- 30 droxid oder Cyclohexylamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVII sind literaturbekannt, bzw. man erhält sie nach an sich bekannten Verfahren. So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder IV durch Umsetzung  
5 einer 2-Chlor- oder 2-Brom-nitro-carbonsäure oder deren Derivate mit einem entsprechenden Amin, anschließende Reduktion der Nitrogruppe in einer so erhaltenen 2-Aminoverbindung mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff, mittels nascierendem Wasserstoff, mittels Metallen oder Metallsalzen und Überführung der so erhaltenen Aminogruppe über ein entsprechendes Diazoniumsalz in eine  
10 entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel II oder IV. Zur Herstellung einer Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II oder IV in der  $R_1$  eine Alkoxy- oder Phenylalkyloxygruppe darstellt, wird eine so hergestellte Hydroxy-carbonsäure anschließend alkyliert und erforderlichenfalls anschließend hydrolysiert.  
15

Eine Verbindung der allgemeinen Formel V, in der Y keine NH-Gruppe und kein Sauerstoffatom darstellt, erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden 4-( $\alpha$ -Bromalkyl)-benzol-Derivates mit Natriumcyanid und anschließende kataly-  
20 tische Hydrierung der so erhaltenen Cyanoverbindung.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel V, in der Y die NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom darstellt, erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden 4-( $\alpha$ -Bromalkyl)-benzol-Derivates mit einer Hydroxamsäure oder deren Ester oder mit  
25 einem Acyl-hydrazin und erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel V, in der Y die NH-Gruppe darstellt, erhält man auch durch Umsetzung eines 4-Formyl- oder 4-Acyl-benzol-Derivates mit einem N-Acyl-hydrazin, anschließende  
30 Reduktion des erhaltenen Hydrazons, z.B. mittels katalytischer Hydrierung, und anschließende hydrolytische Abspaltung des Acylrestes. Ein so erhaltener Ester der allgemeinen Formel V kann gewünschtenfalls mittels Hydrolyse in die entsprechende Carbonsäure übergeführt werden.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln VI, VIII bis X, XIV, XVI und XVII erhält man durch Umsetzung einer entsprechenden Carbonsäure mit Ammoniak oder einem entsprechenden Amin in Gegenwart eines die Säure aktivierenden 5 oder wasserentziehenden Mittels.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel XII erhält man durch Umsetzung eines entsprechenden Carbonsäureesters mit Hydrazin oder Hydroxylamin.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln XIII oder XV erhält man durch Halogenierung eines entsprechenden Alkohols oder Umsetzung eines Sulfonsäurehalogenids mit einem entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer Base. 10

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und Ia wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, nämlich eine Wirkung auf den Stoffwechsel. So besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel I insbesondere eine blutzuckersenkende und/oder lipidsenkende Wirkung und die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eine lipidsenkende Wirkung. Außerdem stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel 20 Ia und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino- oder Cyan- gruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

25 A = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure,

B = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure,

C = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure- 30 methylester,

D = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

E = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

5 F = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

G = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

H = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester,

10 I = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

K = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

15 L = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Methoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-hydrochlorid,

M = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

N = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

20 O = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

P = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

Q = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,

- R = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,
- S = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,
- 5 T = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,
- U = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,
- 10 V = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure-äthylester,
- W = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,
- X = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,
- 15 Y = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure-hydrochlorid,
- Z = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure-hydrochlorid,
- AA = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,
- 20 BB = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Methyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,
- CC = 4- $\sqrt{2}$ -(2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,
- DD = 4- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidino-nicotinoylamino)-äthyl- $\sqrt{7}$ -benzoesäure,

EE = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ -benzoesäure-äthylester,

FF = 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ -benzylalkohol,

5 GG = N<sup>1</sup>-(1-(4-Carboxyphenyl)-äthyl)-N<sup>2</sup>-(5-chlor-2-piperidino-benzoyl)-hydrazin  
— und

HH = 4- $\sqrt{1}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy)-äthyl $\sqrt{7}$ -benzoesäure  
10 im Vergleich zu

II = 4- $\sqrt{2}$ -(2-Äthylamino-5-chlor-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ benzoesäure  
(siehe Beispiel 5 der BE-PS 837 311)

und die Verbindungen

15 KK = 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\sqrt{4,5}$ decan-8-yl)-benzoesäure,

LL = 2-(Decahydro-3-benzazepino)-5-chlor-benzoesäure,

MM = 2-(Decahydro-3-benzazepino)-5-brom-benzoesäure,

NN = 5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoesäure  
und

20 OO = 5-Methoxy-2-octamethylenimino-benzoesäure

auf ihre lipidsenkenden Eigenschaften wie folgt untersucht:

#### 1. Blutzuckersenkende Wirkung:

Die blutzuckersenkende Wirkung der zu untersuchenden Substanzen wurde an weiblichen Ratten eigener Zucht mit dem  
25 Gewicht von 180-220 g geprüft, welche 24 Stunden vor Ver-

suchsbeginn nüchtern gesetzt wurden. Die zu untersuchenden Substanzen wurden unmittelbar vor Versuchsbeginn in 1,5%-iger Methylcellulose suspendiert und per Schlundsonde appliziert.

- 5 Die Blutentnahme erfolgte unmittelbar vor Substanzapplikation, sowie 1, 2, 3 und 4 Stunden danach jeweils aus dem retroorbitalen Venenplexus. Hiervon wurden jeweils 50 µl mit 0,5 ml 0,33 N Perchlorsäure enteiweißt und zentrifugiert. Im Überstand wurde Glukose nach der Hexokinase-Methode mit Hilfe eines Analysenphotometers bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem t-Test nach Student mit  $p = 0,05$  als Signifikanzgrenze.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte in Prozent gegenüber Kontrolle:

15 Tabelle 1

Sub- stanz	25 mg/kg				10 mg/kg				5 mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
	Stunden				Stunden				Stunden			
20 A	-31	-21	-10	-10	-32	-18	n.s.	n.s.	-12	n.s.	n.s.	n.s.
B	-33	-23	n.s.	n.s.	-14	-9	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
C	-44	-37	-23	-24	-41	-26	-23	-14	-31	-21	-18	-15
D	-44	-43	-41	-38	-33	-37	-36	-26	-37	-34	-28	-30
E	-42	-43	-38	-31	-34	-24	-14	n.s.	-31	-18	n.s.	n.s.
25 F	-51	-48	-41	-40	-41	-40	-44	-39	-44	-42	-38	-35
G	-30	-24	-27	-25	-24	-26	n.s.	n.s.	-24	-20	-21	-13
H	-35	-41	-44	-38	-39	-46	-33	-20	-42	-47	-42	-43
I	-41	-37	-38	-40	-39	-38	-30	-40	-47	-46	-49	-50
K	-43	-44	-39	-34	-40	-34	-16	n.s.	-40	-32	-20	n.s.
30 L	-47	-39	-29	-27	-34	n.s.	-15	-16	-37	-29	n.s.	n.s.
M	-38	-40	-38	-36	-38	-37	-38	-36	-42	-41	-40	-34

Fortsetzung Tabelle 1

Sub- stanz	25 mg/kg				10 mg/kg				5 mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
	Stunden				Stunden				Stunden			
N	-43	-41	-36	-25	-35	-34	-24	-19	-36	-17	-10	n.s.
O	-41	-37	-33	-24	-42	-39	-25	-22	-33	-26	-28	-15
P	-37	-41	-32	-30	-37	-30	-26	-21	-29	-19	n.s.	n.s.
Q	-38	-39	-34	-37	-40	-42	-43	-44	-32	-40	-32	-23
R	-52	-37	-37	-30	-25	-28	-21	-21	-27	-25	n.s.	n.s.
S	-42	-44	-38	-32	-39	-34	-24	-12				
T	-48	-29	-25	-33								
U					-41	-43	-41	-40				
V	-34	-43	-39	-40	-19	-19	-24	-26				
W	-44	-49	-41	-46	-34	-36	-38	-38				
X	-51	-44	-39	-41	-45	-43	-45	-46	-37	-43	-37	-49
Y	-40	-45	-45	-49					-46	-79	-38	-46
Z									-45	-43	-42	-35
AA					-40	-44	-29	-39	-41	-40	-32	-32
BB									-40	-31	-14	n.s.
CC									-39	-42	-41	-38
DD	-39	-26	-22	-25	-37	-18	n.s.	n.s.	-28	-17	n.s.	n.s.
EE	-42	-41	-43	-41	-42	-41	-40	-43	-42	-41	-40	-43
FF									-35	-36	-28	-23
GG					n.s.	-31	-33	-22	-15	-25	-13	n.s.
HH									-41	-21	n.s.	n.s.
II	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.								

n.s. ≙ statistisch nicht signifikant

2. Lipidsenkende Wirkung:

Literatur: P. E. Schurr et al. in Atherosclerosis Drug  
Discovery (1976), Herausgeber: C. E. Day;  
Plenum, New York, Seite 215.

Junge männliche Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 100 g wurden durch viertägige Gabe einer Diät (bestehend aus 10 % Kokosfett, 1,5 % Cholesterin, 0,5 % Chlolsäure, 0,2 % Cholinchlorid und 15 % Sucrose) hyperlipämisch gemacht. Unter Beibehaltung der Diät appliziert man an zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu untersuchenden Substanzen in Methylcellulose-Suspension per Schlundsonde. Anschließend wurden die Tiere über Nacht nüchtern gehalten, 5 bzw. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation wurde Blut zur Serumgewinnung entnommen.

Im Serum wurden Gesamtcholesterin (Boehringer Mannheim Testkombination 187.313) und Triglyceride (Boehringer Mannheim Testkombination 126.039) enzymatisch bestimmt. Die  $\beta$ -Lipoproteine wurden nach Fällung mit  $\text{Ca}^{++}$  und Heparin im Autoanalyzer nephelometrisch bestimmt.

Die Berechnung der prozentualen Senkung erfolgte gegen eine Kontrollgruppe.

Die folgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Dosis [mg/kg]	Senkung in % gegenüber Kontrolle nach zweimaliger Applikation	
		Serum-Gesamt cholesterin	Serum $\beta$ -Lipo- proteine
$\text{KK}^+$	100	- 54	- 54
LL	100	- 39	- 43
MM	100	- 32	- 32
NN	100	- 31	- 29
$\text{OO}^+$	100	- 29	- 30

$^+$  Serumabnahme 5 Stunden nach letzter Substanzapplikation, alle anderen Werte 24 Stunden nach letzter Substanzapplikation.

3. Akute Toxizität:

Bei weiblichen und männlichen Mäusen eigener Zucht mit dem Gewicht von 20-26 g wurde die toxische Wirkung der Substanzen nach oraler Gabe (Suspension in 1%iger Methylcellulose) einer einmaligen Dosis bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 7 Tagen geprüft. Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	orientierende Toxizität
A	> 2 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
B	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 5 Tieren gestorben)
D	> 2 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
H	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
O	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 10 Tieren gestorben)
T	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 10 Tieren gestorben)
V	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 10 Tieren gestorben)
W	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
X	> 1 000 mg/kg p.o. (0 von 6 Tieren gestorben)
KK	> 2 000 mg/kg p.o. (0 von 10 Tieren gestorben)

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung des Diabetes mellitus. Hierzu lassen sie sich, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver oder Suspensionen einarbeiten. Die Einzeldosis am Erwachsenen beträgt hierbei 1-50 mg, vorzugsweise jedoch 2,5 - 20 mg, 1 oder 2 mal täglich.

Desweiteren eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel Ia aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften zur Behandlung von Hyperlipidämien, insbesondere des Typs IIa, IIb und IV, und dadurch bedingten atherosklerotischen Veränderungen des Gefäßsystems und lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungen wie Dragées, Tabletten, Kapseln, Suppositorien, Suspensionen oder Lösungen einarbeiten, die Einzeldosis beträgt 5 hierbei 5 bis 200 mg, vorzugsweise jedoch 5 bis 50 mg, und die Tagesdosis 10 bis 500 mg, vorzugsweise 15-150 mg.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

## Herstellung der Ausgangsprodukte:

Beispiel A2-(Decahydro-isochinolin-2-yl)-5-nitro-benzoesäure

In 500 ml Äthanol werden 19 g (0,136 Mol) Decahydro-isochinolin,  
 5 27,3 g (0,136 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure und 38,6 g Kalium-  
 carbonat unter Rühren 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Ab-  
 destillieren des Äthanol wird der Rückstand in 800 ml Wasser  
 gelöst und durch Zugabe von 2N Salzsäure auf pH 4 eingestellt,  
 wobei das Produkt auskristallisiert.

10 Ausbeute: 38 g (92 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 132-134°C (Isopropanol)  
 Ber.: C 63,14 H 6,62 N 9,20  
 Gef.: 63,02 6,48 9,38

Beispiel B15 2-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-5-nitro-benzoesäure

20,1 g (0,1 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure werden in 200 ml  
 Äthanol mit 42,9 g (0,3 Mol) 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan  
 8 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abdestil-  
 lieren des Lösungsmittels wird der Abdampfückstand in Wasser  
 20 aufgenommen und mit 2N Salzsäure auf pH 5,2 eingestellt, dabei  
 fällt das Produkt aus. Nach Extraktion mit Chloroform und Trock-  
 nung über Natriumsulfat, kristallisiert nach dem Abdestillieren  
 des Lösungsmittels die Verbindung aus.

Ausbeute: 12 g (39 % der Theorie),  
 25 Schmelzpunkt: 155°C (Äthanol).  
 Ber.: C 54,54 H 5,23 N 9,09  
 Gef.: 54,20 5,13 8,97

Analog den Beispielen A und B wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-(2-Methyl-piperidino)-5-nitro-benzoesäure

Ausbeute: 99 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.

5 2-(3-Methyl-piperidino)-5-nitro-benzoesäure

Ausbeute: 85 % der Theorie, Schmelzpunkt: 161°C.

2-(4-Methyl-piperidino)-5-nitro-benzoesäure

Ausbeute: 85 % der Theorie, Schmelzpunkt: 155°C

2-(3-Äthyl-6-methyl-piperidino)-5-nitro-benzoesäure

10 Ausbeute: 76 % der Theorie, Schmelzpunkt: <20°C.

2-(3,5-Dimethyl-piperidino)-5-nitro-benzoesäure

Ausbeute: 65 % der Theorie, Schmelzpunkt: 172°C.

2-(4-Methoxy-piperidino)-5-nitro-benzoesäure

... Ausbeute: 68 % der Theorie, Schmelzpunkt: 140°C.

15 5-Nitro-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 196°C.

2-(4-Äthoxycarbonyl-piperidino)-5-nitro-benzoesäure

Ausbeute: 82 % der Theorie, Schmelzpunkt: 160°C.

5-Nitro-2-thiomorpholino-benzoesäure

20 Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 235°C.

5-Nitro-2-(1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepino)-benzoesäure

Ausbeute: 68 % der Theorie, Schmelzpunkt: 222°C.

5-Nitro-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolino)-benzoesäure

Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: 195°C.

- 5-Nitro-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoesäure  
Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 196°C.
- 5-Nitro-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoesäure  
Ausbeute: 66 % der Theorie, Schmelzpunkt: 192°C.
- 5 2-(trans-3,5-Dimethylpiperidino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: 132°C.
- 2-(3,3,5,5-Tetramethyl-piperidino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 98 % der Theorie, Schmelzpunkt: 138°C.
- 2-(3,5-Dimethyl-morpholino)-5-nitro-benzoesäure  
10 Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.
- 2-(3,5-Dimethyl-thiomorpholino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: 118°C..
- 2-(3-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-3-yl)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 72 % der Theorie, Schmelzpunkt: 221°C.
- 15 5-Nitro-2-nonamethylenimino-benzoesäure  
Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 127°C.
- 5-Nitro-2-decamethylenimino-benzoesäure  
Ausbeute: 92 % der Theorie, Schmelzpunkt: 128°C.
- 5-Nitro-2-undecamethylenimino-benzoesäure  
20 Ausbeute: 91 % der Theorie, Schmelzpunkt: 120°C.
- 5-Nitro-2-dodecamethylenimino-benzoesäure  
Ausbeute: 95 % der Theorie, Schmelzpunkt: 115°C.
- 2-(N-Methyl-N-phenylamino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 10 % der Theorie, Schmelzpunkt: 115°C.

2-(N-Äthyl-N-cyclohexylamino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 78 % der Theorie, Schmelzpunkt: 74°C.

2-(N-Butyl-N-cyclohexylamino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 84 % der Theorie, Schmelzpunkt: 56°C.

5 2-(N-Cyclohexyl-N-isobutylamino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

2-(Decahydro-3-benzazepin-3-yl)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 98 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

2-(Octahydro-isoindol-2-yl)-5-nitro-benzoesäure  
10 Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 128°C.

2-(4-Isopropyl-piperidino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 79 % der Theorie, Schmelzpunkt: 142°C.

2-(4-tert. Butyl-piperidino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 57 % der Theorie, Schmelzpunkt: 136°C.

15 2-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 135°C.

2,4-Dipiperidino-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 31 % der Theorie, Schmelzpunkt: 152°C.

4-Chlor-2-piperidino-5-nitro-benzoesäure  
20 Ausbeute: 18 % der Theorie, Schmelzpunkt: 133°C.

5-Nitro-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoesäure  
Ausbeute: 58 % der Theorie, Schmelzpunkt: 215°C.

2-(N-Methyl-N-benzylamino)-5-nitro-benzoesäure  
Ausbeute: 93 % der Theorie, Schmelzpunkt: 123-126°C.

2-[4-(4-Chlorphenyl)-piperazino]-5-nitro-benzoesäure-hydrochlorid

Ausbeute: 71,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 225-227°C (Zers.).

2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-5-nitro-benzoesäure

5 Ausbeute: 23,1 % der Theorie, Schmelzpunkt: 155-156°C.

2-[4-(2-Furoyl)-piperazino]-5-nitro-benzoesäure

Ausbeute: 64,8 % der Theorie, Schmelzpunkt: 200-205°C.

2-(4-Benzyl-piperazino)-5-nitro-benzoesäure-hydrochlorid

Ausbeute: 86,6 % der Theorie, Schmelzpunkt: 142-145°C.

#### 10 Beispiel C

2-Hexamethylenimino-5-nitro-benzoesäurenitril

18,4 g (0,11 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzoesäurenitril werden in 250 ml Äthanol mit 22,4 g (0,21 Mol) Hexamethylenimin 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird durch Zugabe von 500 ml Wasser das Produkt ölig ausgefällt. Die Fällung wird in Chloroform aufgenommen. Nach Trocknung mit Natriumsulfat und Abdestillation des Chloroforms wird der Abdampfrückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 19,7 g (73 % der Theorie),

20 Schmelzpunkt: 70°C.

Ber.:	C	63,65	H	6,16	H	17,13
Gef.:		63,80		6,07		17,05

Herstellung der Endprodukte der allgemeinen Formel Ia:

Beispiel 1

5-Amino-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoesäure

In 250 ml Dimethylformamid werden 36 g (0,118 Mol) 2-(Decahydro-  
5 isochinolin-2-yl)-5-nitro-benzoesäure gelöst und bei einem  
Wasserstoffdruck von 5 bar mit 10%iger Palladiumkohle als Kata-  
lyikator bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-  
aufnahme wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im  
Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristalli-  
siert.

10 Ausbeute: 31,2 g (96 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 252°C.  
Ber.: C 70,04 H 8,08 N 10,20  
Gef.: 70,09 7,85 10,12

Beispiel 2

15 5-Amino-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoesäure

12 g (0,039 Mol) 2-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-3-yl)-5-  
nitro-benzoesäure werden in 100 ml Dimethylformamid bei einem  
Wasserstoffdruck von 5 bar bei Raumtemperatur mit 10%iger Palla-  
diumkohle als Katalysator hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-  
20 aufnahme wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel  
abdestilliert und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 9 g (83 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 209°C.  
Ber.: C 60,42 H 6,52 N 10,07  
25 Gef.: 60,18 6,58 10,12

Analog den Beispielen 1 und 2 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5-Amino-2-pyrrolidino-benzoesäure

Ausbeute: 79 % der Theorie, Schmelzpunkt: 208°C.

5 5-Amino-2-(2-methyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 84 % der Theorie, Schmelzpunkt: 240°C.

5-Amino-2-(3-methyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 192°C.

5-Amino-2-(4-methyl-piperidino)-benzoesäure

10 Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 215°C.

5-Amino-2-(3-äthyl-6-methyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 59 % der Theorie, Schmelzpunkt: 219°C.

5-Amino-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 87 % der Theorie, Schmelzpunkt: 234°C.

15 5-Amino-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 228°C.

5-Amino-2-heptamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 64 % der Theorie, Schmelzpunkt: 214°C.

5-Amino-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoesäure

20 Ausbeute: 76 % der Theorie, Schmelzpunkt: 275°C.

5-Amino-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 85 % der Theorie, Schmelzpunkt: 203°C.

5-Amino-2-thiomorpholino-benzoesäure

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 193°C.

5-Amino-2-(1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepino)-benzoesäure  
Ausbeute: 86 % der Theorie, Schmelzpunkt: 258°C.

5-Amino-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolino)-benzoesäure  
Ausbeute: 66 % der Theorie, Schmelzpunkt: 220°C.

5 5-Amino-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoesäure  
Ausbeute: 83 % der Theorie, Schmelzpunkt: 255°C.

5-Amino-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoesäure  
Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 248°C.

5-Amino-2-(trans-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoesäure  
10 Ausbeute: 89 % der Theorie, Schmelzpunkt: 156°C.

5-Amino-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoesäure  
Ausbeute: 98 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5-Amino-2-(3,5-dimethyl-morpholino)-benzoesäure  
Ausbeute: 83 % der Theorie, Schmelzpunkt: 255°C.

15 5-Amino-2-(3,5-dimethyl-thiomorpholino)-benzoesäure  
Ausbeute: 50 % der Theorie, Schmelzpunkt: 233°C.

5-Amino-2-(3-aza-bicyclo[3,2,2]nonan-3-yl)-benzoesäure  
Ausbeute: 86 % der Theorie, Schmelzpunkt: 288°C.

5-Amino-2-octamethylenimino-benzoesäure  
20 Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 191°C.

5-Amino-2-nonamethylenimino-benzoesäure  
Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt: 212°C.

5-Amino-2-decamethylenimino-benzoesäure  
Ausbeute: 52 % der Theorie, Schmelzpunkt: 202°C.

5-Amino-2-undecamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 93 % der Theorie, Schmelzpunkt: 242°C.

5-Amino-2-dodecamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 59 % der Theorie, Schmelzpunkt: 224°C.

5 5-Amino-2-(N-methyl-N-phenylamino)-benzoesäure

Ausbeute: 47 % der Theorie, Schmelzpunkt: 184°C.

5-Amino-2-(N-äthyl-N-cyclohexylamino)-benzoesäure

Ausbeute: 66 % der Theorie, Schmelzpunkt: 160°C.

5-Amino-2-(N-butyl-N-cyclohexylamino)-benzoesäure

10 Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt: 140°C.

5-Amino-2-(N-cyclohexyl-N-isobutylamino)-benzoesäure

Ausbeute: 62 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C..

5-Amino-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoesäure

Ausbeute: 54 % der Theorie, Schmelzpunkt: 204°C.

15 5-Amino-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoesäure

Ausbeute: 43 % der Theorie, Schmelzpunkt: 228°C.

5-Amino-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 50 % der Theorie, Schmelzpunkt: 231°C.

5-Amino-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoesäure

20 Ausbeute: 81 % der Theorie, Schmelzpunkt: 276°C.

5-Amino-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl)-benzoesäure

Ausbeute: 49 % der Theorie, Schmelzpunkt: 235°C.

5-Amino-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoesäure

Ausbeute: 51 % der Theorie, Schmelzpunkt: 232°C.

5-Amino-2-(4-methyl-piperazino)-benzoesäure-hydrochlorid

Ausbeute: 90 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

5-Amino-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzoesäure

Ausbeute: 95 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

5 5-Amino-2-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazino]-benzoesäure-hydrochlorid

Ausbeute: 80,5 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $305^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung).

5-Amino-2-(4-carbäthoxy-piperazino)-benzoesäure

Ausbeute: 87,5 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $195-197^{\circ}\text{C}$ .

5-Amino-2-[4-(2-furoyl)-piperazino]-benzoesäure

10 Ausbeute: 97 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

5-Amino-2-(4-benzyl-piperazino)-benzoesäure-hydrochlorid

Ausbeute: 80 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $200-210^{\circ}\text{C}$ .

### Beispiel 3

#### 5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoesäure

- 15 In 55 ml halbkonzentrierter Salzsäure werden 10 g (0,0365 Mol) 5-Amino-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoesäure gelöst und bei  $0^{\circ}\text{C}$  mit einer Lösung von 2,7 g (0,039 Mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert. Nach abgeschlossener Zugabe wird 15 Minuten nachgerührt und anschließend
- 20 die Diazoniumsalzlösung in eine Suspension von 4 g Kupferpulver in 40 ml konz. Salzsäure eingetropft. Nach Rühren über Nacht entsteht eine tiefgrüne homogene Lösung, die nach Verdünnen mit 100 ml Wasser mit Chloroform erschöpfend extrahiert wird. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird der Chloroformabdampfrückstand
- 25 über eine Kieselsäule mit einem Gemisch von Essigsäureäthylester/Methanol = 9,5 : 0,5 chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 4,8 g (45 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 138°C.

Ber.: C 65,41 H 6,85 N 4,76 Cl 12,06

Gef.: 65,51 7,07 4,89 12,32

#### 5 Beispiel 4

##### 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoesäure

- 8,5 g (0,031 Mol) 5-Amino-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoesäure werden in 28 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 2,4 g (0,034 Mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wird unter Rühren zu einer Suspension von 3 g Kupferpulver in 3 ml konzentrierter Salzsäure zugetropft. Nach beendeter Stickstoffentwicklung wird zwei Stunden nachgerührt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Beim Digerieren des Abdampfrückstandes mit Petroläther werden 6,1 g (66 % der Ausbeute) erhalten.

Schmelzpunkt: 180°C.

Ber.: C 56,47 H 5,42 N 4,71

20 Gef.: 56,11 5,37 4,83

Analog den Beispielen 3 und 4 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

##### 5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoesäure

Ausbeute: 30 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.

##### 25 5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 74 % der Theorie, Schmelzpunkt: 124°C.

##### 5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 47 % der Theorie, Schmelzpunkt: 165°C.

- 5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoesäure  
Ausbeute: 52 % der Theorie, Schmelzpunkt: 107°C.
- 2-(3-Äthyl-6-methyl-piperidino)-5-chlor-benzoesäure  
Ausbeute: 73 % der Theorie, Schmelzpunkt: <20°C.
- 5 5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoesäure  
Ausbeute: 46 % der Theorie, Schmelzpunkt: 167°C.
- 5-Chlor-2-(trans-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoesäure  
Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: 132°C.
- 10 5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoesäure  
Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt: 136°C.
- 5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoesäure  
Ausbeute: 58 % der Theorie, Schmelzpunkt: <20°C.
- 5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoesäure  
15 Ausbeute: 51 % der Theorie, Schmelzpunkt: 217°C.
- 5-Chlor-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-benzoesäure  
Ausbeute: 97 % der Theorie, Schmelzpunkt: <20°C.
- 5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoesäure  
Ausbeute: 34 % der Theorie, Schmelzpunkt: 113°C.
- 20 5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoesäure  
Ausbeute: 16 % der Theorie, Schmelzpunkt: 160°C.
- 5-Chlor-2-(1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepino)-benzoesäure  
Ausbeute: 59 % der Theorie, Schmelzpunkt: 174°C.
- 5-Chlor-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolino)-benzoesäure  
25 Ausbeute: 50 % der Theorie, Schmelzpunkt: 182°C.

5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoesäure

Ausbeute: 42 % der Theorie, Schmelzpunkt: 154°C.

5-Chlor-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoesäure

Ausbeute: 45 % der Theorie, Schmelzpunkt: 168°C.

5 5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 31 % der Theorie, Schmelzpunkt: 168°C.

5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 62 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoesäure

10 Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt: 138°C.

5-Chlor-2-(3,5-dimethylmorpholino)-benzoesäure

Ausbeute: 50 % der Theorie, Schmelzpunkt: 174°C.

5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-thiomorpholino)-benzoesäure

Ausbeute: 18 % der Theorie, Schmelzpunkt: 134°C.

15 5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 15 % der Theorie, Schmelzpunkt: 104°C.

5-Chlor-2-(3-aza-bicyclo[3,2,2]nonan-3-yl)-benzoesäure

Ausbeute: 16 % der Theorie, Schmelzpunkt: 199°C.

5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure

20 Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: 84°C.

5-Chlor-2-nonamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 30 % der Theorie, Schmelzpunkt: 78°C.

5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 65 % der Theorie, Schmelzpunkt: 70°C.

- 5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoesäure  
Ausbeute: 41 % der Theorie, Schmelzpunkt: 41°C.
- 5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoesäure  
Ausbeute: 36 % der Theorie, Schmelzpunkt: 40°C.
- 5 5-Chlor-2-(N-phenyl-N-methylamino)-benzoesäure  
Ausbeute: 27 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.
- 2-(N-Äthyl-N-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoesäure  
Ausbeute: 24 % der Theorie, Schmelzpunkt: 152°C.
- 2-(N-Butyl-N-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoesäure  
10 Ausbeute: 16 % der Theorie, Schmelzpunkt: 145°C.
- 5-Chlor-2-(N-cyclohexyl-N-isobutylamino)-benzoesäure  
Ausbeute: 22 % der Theorie, Schmelzpunkt: 131°C..
- 5-Chlor-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoesäure  
Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt: 153°C.
- 15 5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoesäure  
Ausbeute: 54 % der Theorie, Schmelzpunkt: 154°C.
- 5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoesäure  
Ausbeute: 33 % der Theorie, Schmelzpunkt: 164°C.
- 5-Brom-2-octamethylenimino-benzoesäure  
20 Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt: 94°C.
- 5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoesäure  
Ausbeute: 43 % der Theorie, Schmelzpunkt: 172°C.
- 5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoesäure  
Ausbeute: 35 % der Theorie, Schmelzpunkt: 161°C.

5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl)-benzoesäure

Ausbeute: 42 % der Theorie, Schmelzpunkt: 163°C.

5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoesäure

Ausbeute: 73 % der Theorie, Schmelzpunkt: 173°C.

5 5-Chlor-2-(4-methyl-piperazino)-benzoesäure-hydrochlorid

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt: 132°C (Zers.).

5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzoesäure

Ausbeute: 18,2 % der Theorie, Schmelzpunkt: 156-157°C.

5-Chlor-2-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazino]benzoesäure

10 Ausbeute: 30,5 % der Theorie, Schmelzpunkt: 228-230°C.

2-(4-Carbäthoxy-piperazino)-5-chlor-benzoesäure

Ausbeute: 52 % der Theorie, Schmelzpunkt: 129-130°C.

5-Chlor-2-[4-(2-furoyl)-piperazino]benzoesäure

Ausbeute: 33,1 % der Theorie, Schmelzpunkt: 200-202°C.

15 2-(4-Benzyl-piperazino)-5-chlor-benzoesäure-hydrochlorid

Ausbeute: 42,8 % der Theorie, Schmelzpunkt: 230-232°C (Zers.).

#### Beispiel 5

##### 5-Amino-2-hexamethylenimino-benzoesäurenitril

21,4 g (0,087 Mol) 2-Hexamethylenimino-5-nitro-benzoesäurenitril  
20 werden in 200 ml Dioxan und 500 ml Methanol gelöst und bei Raum-  
temperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar in Gegenwart von  
10%iger Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Nach Abfil-  
trieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels  
werden 20 g (100 % der Theorie) erhalten.

25 Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 65-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoesäurenitril

- 20 g (0,092 Mol) 5-Amino-2-hexamethylenimino-benzoesäurenitril werden in 90 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und bei 0°C
- 5 mit einer Lösung von 6,5 g (0,094 Mol) Natriumnitrit in 30 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert. Nach beendeter Zugabe wird 15 Minuten nachgerührt. Die Diazoniumsalzlösung wird unter Rühren zu einer Lösung von Kupfer-(I)-chlorid in konzentrierter Salzsäure, die auf 70°C erwärmt wird, zugetropft.
- 10 Nach abgeschlossener Stickstoffentwicklung wird mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Abdestillieren des Chloroforms wird der Abdampfrückstand über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt. Als Fließmittel wird Toluol verwendet.
- 15 Ausbeute: 5 g (23 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 75-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoesäure

- 5 g (0,021 Mol) 5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoesäurenitril
- 20 werden in 32 g Kalilauge und 20 ml Wasser 8 Stunden auf 170°C erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird in Wasser gelöst. Durch Ansäuern auf pH 5 wird das Amid quantitativ ausgefällt, welches anschließend mit halbkonzentrierter Salzsäure hydrolysiert wird.
- Ausbeute: 3,6 g (67,4 % der Theorie),
- 25 Schmelzpunkt: 113°C.

Analog den Beispielen 5 bis 7 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-Morpholino-5-nitro-benzoesäurenitril

Ausbeute: 78 % der Theorie, Schmelzpunkt: 138°C.

5-Amino-2-morpholino-benzoesäurenitril

Ausbeute: 68 % der Theorie, Schmelzpunkt: 142°C.

5-Chlor-2-morpholino-benzoesäurenitril

Ausbeute: 20 % der Theorie, Schmelzpunkt: 57°C.

5 5-Chlor-2-morpholino-benzamid

Ausbeute: 98 % der Theorie, Schmelzpunkt: 280°C.

5-Chlor-2-morpholino-benzoesäure

Ausbeute: 60 % der Theorie, Schmelzpunkt: 157°C.

Beispiel 8

10 5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoesäure

26,2 g (0,1 Mol) 5-Amino-2-octamethylenimino-benzoesäure werden in 38 ml konzentrierter Salzsäure gelöst, mit 280 ml Wasser verdünnt und bei 0°C mit einer Lösung von 7,6 g (0,11 Mol) Natriumnitrit in 30 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert.

15 Nach halbstündigem Nachrühren wird die Lösung mit Natriumkarbonat auf pH 7 gestellt. Zu der Diazoniumsalzlösung wird anschließend eine Lösung von Trinatrium-tetracyano-kupfer-(I)-Komplex bei 0°C zugetropft.

Diese Kupfer-(I)-Komplex-Lösung wird wie folgt erhalten: 32 g

20 (0,128 Mol) Kupfersulfat x 5 H<sub>2</sub>O und 8,7 g Natriumchlorid in 100 ml Wasser werden mit einer Natriumhydrogensulfitlösung, bestehend aus 6,6 g (0,0635 Mol) Natriumhydrogensulfit, 4,4 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser zum Kupfer-(I)-Chlorid reduziert.

Das ausgefallene Kupfer-(I)-Chlorid wird abgesaugt, in 50 ml

25 Wasser suspendiert und in einer Lösung von 17 g (0,346 Mol) Natriumcyanid in 30 ml Wasser gelöst.

Nach abgeschlossener Stickstoffentwicklung wird das Reaktionsgemisch eine Stunde auf 70°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird

mit 2N Salzsäure pH 5,5 eingestellt und mit Chloroform extra-

30 hiert. Die Chloroformphasen werden über Natriumsulfat getrocknet

und nach Abdestillieren des Chloroforms wird das erhaltene Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Essigsäureäthylester als Fließmittel gereinigt.

Ausbeute: 9 g (30 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 70,56 H 7,40 N 10,28

Gef.: 70,38 7,20 10,10

### Beispiel 9

#### 2-Heptamethylenimino-5-hydroxy-benzoesäure

- 10 26,7 g (0,107 Mol) 5-Amino-2-heptamethylenimino-benzoesäure werden in 190 ml 3N Schwefelsäure gelöst und bei  $0^{\circ}\text{C}$  mit einer Lösung von 8,3 g (0,12 Mol) Natriumnitrit in 30 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert. Nach halbstündigem Nachrühren werden 2 g feingepulverter Harnstoff zugesetzt. Bei guter Rüh-
- 15 rung wird die Diazoniumsalzlösung zu 320 ml 50%iger Schwefelsäure, die auf  $90^{\circ}\text{C}$  erwärmt ist, zugetropft. Nach beendeter Stickstoffentwicklung wird bei Raumtemperatur mit Ammoniak auf pH 4 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Der nach Trock-
- 20 nung über Natriumsulfat und Abdestillieren des Chloroforms gewonnene Trockenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Chloroform als Laufmittel gereinigt.

Nach Umkristallisation aus Isopropanol werden 8 g (30 % der Theorie) erhalten.

Schmelzpunkt:  $199^{\circ}\text{C}$ .

25 Ber.: C 67,45 H 7,68 N 5,61

Gef.: 66,87 7,71 5,65

Analog Beispiel 9 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-Hexamethylenimino-5-hydroxy-benzoesäure

Ausbeute: 24 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $214^{\circ}\text{C}$ .

30 5-Hydroxy-2-octamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 27 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $208^{\circ}\text{C}$ .

5-Hydroxy-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 33 % der Theorie, Schmelzpunkt: 240°C.

5-Hydroxy-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 67,4 % der Theorie, Schmelzpunkt: 248-250°C.

## 5 Beispiel 10

### 5-Methoxy-2-octamethylenimino-benzoesäure

3,2 g (12,2 mMol) 5-Hydroxy-2-octamethylenimino-benzoesäure werden in 20 ml absolutem Dimethylformamid mit 0,6 g (25 mMol) Natriumhydroxid versetzt und auf 50°C erwärmt, dabei fällt zum  
 10 Teil das Natriumsalz aus. Nach Zugabe von 5,2 g (36,6 mMol) Methyljodid in 3 ml absolutem Dimethylformamid wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Dimethylformamids wird der rohe 5-Methoxy-2-octamethylenimino-benzoesäure-methylester über eine Kieselgelsäule mit Chloroform als  
 15 Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 90 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

Dieser Ester wird mit Natronlauge bei 80°C hydrolysiert. Nach dem Ansäuern auf pH 5,2 wird mit Chloroform extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und der Abdampfrückstand mit Petrol-  
 20 äther digeriert.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 84°C.

Ber.: C 69,28 H 8,35 N 5,04

Gef.: 69,12 8,29 4,95

25 Analog Beispiel 10 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoesäure

Ausbeute: 88 % der Theorie, Schmelzpunkt: 141°C.

2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoesäure

Ausbeute: 30 % der Theorie, Schmelzpunkt: 120°C.

2-Heptamethylenimino-5-isopropyloxy-benzoesäure

Ausbeute: 78 % der Theorie, Schmelzpunkt: 120°C.

5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 87 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5 5-Isopropyloxy-2-octamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 60 % der Theorie, Schmelzpunkt: 78°C.

5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzoesäure

Ausbeute: 48 % der Theorie, Schmelzpunkt: < 20°C.

5-Methoxy-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoesäure

10 Ausbeute: 22 % der Theorie, Schmelzpunkt: 156°C.

5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoesäure

Ausbeute: 90 % der Theorie, Schmelzpunkt: 124°C.

5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoesäure

Ausbeute: 73 % der Theorie, Schmelzpunkt: 72°C.

15 5-Benzoyloxy-2-piperidino-benzoesäure

Ausbeute: 41 % der Theorie, Schmelzpunkt: 188°C.

Herstellung der Endprodukte der allgemeinen Formel I:

Beispiel 1

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

- 5 Zu einer Lösung von 1,06 g (5,3 mMol) 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoesäure in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur 1,03 g (6,3 mMol) N,N'-Carbonyl-diimidazol zugesetzt. Nach 1-2 Stunden wird zu dem gebildeten Imidazolid eine Lösung von 1,13 g (6,3 mMol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäuremethylester in 2 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der rohe Ester wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigsäureäthylester (9:1) als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Der Trockenrückstand der vereinigten
- 10 in 2 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 16-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der rohe Ester wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigsäureäthylester (9:1) als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Der Trockenrückstand der vereinigten
- 15 Fraktionen, die den gereinigten Ester enthalten, wird mit Petroläther behandelt.

Ausbeute: 0,9 g (47,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 94°C

20	Ber.:	C	62,7	H	5,88	N	7,57
	Gef.:		63,3		5,86		7,75

Beispiel 2

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

- 0,55 g (1,56 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester werden in 40 ml einer Mischung aus
- 25 Methanol/Dioxan (2:1) gelöst. Nach Zusatz von 0,29 g (4,8 mMol) Kaliumhydroxid, gelöst in 3 ml Wasser, werden bei Raumtemperatur 30 ml Wasser so langsam zugetropft, daß es zu keiner Ausfällung des Esters kommt. Nach einigen Stunden wird das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, die wässrige
- 30 Phase mit Chloroform ausgeschüttelt und die wässrige Phase mit 2N Salzsäure auf pH 5,5 gestellt, dabei fällt die Säure aus.

Ausbeute: 0,38 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165°C

Ber.: C 62,45 H 5,52 N 8,06

Gef. 62,30 5,62 7,87

### 5 Beispiel 3

#### 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

0,32 g (1 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-5-chlor-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure (Schmelzpunkt: 196°C, hergestellt aus 2-Amino-5-chlor-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog

- 10 Beispiel 1 und anschließende alkalische Verseifung analog Beispiel 2) werden in 10 ml Formalin und 30 ml Eisessig nach Zusatz von 500 mg 10%iger Palladiumkohle bei Raumtemperatur im Autoklaven bei 5 bar mit Wasserstoff behandelt. Nach Filtration und Abdestillation der Lösungsmittel wird die Säure in Natronlauge
- 15 gelöst und mit 2N-Salzsäure ausgefällt.

Ausbeute: 0,11 g (30 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165°C

Ber.: C 62,45 H 5,52 N 8,06

Gef.: 62,38 5,68 7,90

### 20 Beispiel 4

#### 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-methylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure (Schmelzpunkt: 205°C) analog Beispiel 3.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

- 25 Schmelzpunkt: 165°C

Beispiel 54- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

- 1,06 g (5,3 mMol) 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoesäure werden mit 7 ml Thionylchlorid bei 40-50°C in das Säurechlorid überführt. Nach dem Abdestillieren des Thionylchlorids wird das rohe Säurechlorid in 10 ml absolutem Pyridin mit 0,95 g (5,3 mMol) 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-methylester umgesetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird ca. 20 Minuten auf 50-70°C erhitzt und anschließend das Pyridin am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Trockenrückstand wird in Eiswasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gestellt und diese Lösung mit Chloroform extrahiert. Der Trockenrückstand der über Natriumsulfat getrockneten Chloroformextrakte wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol:Essigester = 9:1 als Fließmittel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1,4 g (73 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 94°C

Ber.: C 62,7 H 5,88 N 7,57

20 Gef.: 62,9 5,73 7,63

Beispiel 64- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

- Hergestellt aus 5-Brom-2-dimethylamino-benzoesäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäuremethylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 93,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 99°C

Ber.: C 56,35 H 5,21 N 6,90

Gef.: 56,10 5,32 7,01

Beispiel 74- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-dimethylamino-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse

5 analog Beispiel 2.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 187°C

Ber.: C 55,4 H 4,89 N 7,16

Gef.: 55,2 4,97 7,01

10 Beispiel 84- $\sqrt{2}$ -(5-Fluor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Fluor-2-dimethylamino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

15 Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 56°C

Ber.: C 66,30 H 6,14 N 8,13

Gef.: 66,28 6,22 8,13

Beispiel 920 4- $\sqrt{2}$ -(5-Fluor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Fluor-2-dimethylamino-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog  
Beispiel 2.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 108°C

Ber.: C 65,55 H 5,80 N 8,47

Gef.: 64,98 5,68 8,38

Beispiel 104-[2-(2-Dimethylamino-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-methylester

5 Hergestellt aus 2-Dimethylamino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1. Die Reaktion wurde bei 60-70°C durchgeführt.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 74°C

10	Ber.:	C	70,0	H	6,78	N	8,56
	Gef.:		69,8		6,92		8,54

Beispiel 114-[2-(2-Dimethylamino-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure

15 Hergestellt aus 4-[2-(2-Dimethylamino-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 107°C

	Ber.:	C	69,25	H	6,45	N	8,96
	Gef.:		69,50		6,62		9,00

20 Beispiel 124-[2-(5-Chlor-2-diäthylamino-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-methylester

25 Hergestellt aus 5-Chlor-2-diäthylamino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

- 72 -

Schmelzpunkt: 93°C

Ber.: C 64,86 H 6,48 N 9,12

Gef.: 65,01 6,54 9,38

Beispiel 135 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-diäthylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-diäthylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 95°C

Ber.: C 64,1 H 6,17 N 7,46

Gef.: 64,2 6,09 7,32

Beispiel 1415 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-diisobutylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-diisobutylamino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: &lt; 20°C

20 Ber.: C 68,03 H 7,69 N 6,10 Cl 7,72

Gef.: 68,59 7,68 5,93 7,51

Beispiel 154- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-diisobutylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

25 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-diisobutylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäureäthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 113°C

Ber.: C 66,88 H 7,24 N 6,49 Cl 8,22

Gef.: 66,50 7,28 6,32 8,40

#### 5 Beispiel 16

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dipentylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-dipentylamino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118-120°C

Ber.: C 69,05 H 8,07 N 5,75 Cl 7,28

Gef.: 68,84 7,99 6,05 7,54

#### Beispiel 17

15 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dipentylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dipentylamino-benzoylamino-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 36,5 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 68,03 H 7,68 N 6,10 Cl 7,72

Gef.: 67,93 7,64 6,02 7,86

#### Beispiel 18

25 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1-pyrrolyl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1-pyrrolyl)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120-121°C

5	Ber.:	C	65,88	H	5,00	N	7,32	Cl	9,26
	Gef.:		65,86		4,85		7,47		9,38

#### Beispiel 19

##### 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1-pyrrolyl)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1-pyrrolyl)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 250-255°C

10	Ber.:	C	65,13	H	4,65	N	7,59	Cl	9,61
15	Gef.:		65,07		4,74		7,34		9,07

#### Beispiel 20

##### 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-cyclohexyl-methylamino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 2-(N-Cyclohexyl-methylamino)-5-chlor-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 98°C

25	Ber.:	C	67,78	H	7,05	N	6,33		
	Gef.:		67,60		6,81		6,28		

Beispiel 21

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2- $\overline{N}$ -cyclohexyl-methylamino/benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure

5 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2- $\overline{N}$ -cyclohexylmethylamino/-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 166°C

Ber.: C 66,58 H 6,56 N 6,75

10 Gef.: 66,63 6,79 6,66

Beispiel 22

4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester

15 Hergestellt aus 5-Brom-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 76°C

Ber.: C 60,13 H 5,92 N 6,09

Gef.: 60,35 5,97 6,19

20 Beispiel 23

4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

25 Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 201°C

Ber.: C 58,47 H 5,37 N 6,49

Gef.: 58,56 5,40 6,55

Beispiel 244- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

5 Hergestellt aus 5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164°C

Ber.: C 65,19 H 5,99 N 7,24

Gef.: 65,35 6,00 7,23

10 Beispiel 254- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-pyrrolidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

15 Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 184°C

Ber.: C 64,42 H 5,68 N 7,52 Cl 9,51

Gef.: 64,46 5,96 7,47 9,38

Beispiel 2620 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 98°C.

Ber.: C 66,00 H 6,29 N 7,00

Gef.: 66,00 6,37 6,81

Beispiel 274- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C

Ber.: C 65,20 H 5,98 N 7,24

Gef.: 65,10 6,00 7,30

10 Beispiel 284- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoesäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

15 Ausbeute: 23 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 82°C

Ber.: C 66,57 H 6,56 N 6,75

Gef.: 66,82 6,42 6,78

Beispiel 2920 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 2.

25 Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 178°C

Ber.: C 65,91 H 6,29 N 6,99

Gef.: 65,73 6,28 7,13

Beispiel 30

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoesäure und  
5 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 93°C

Ber.:	C	66,57	H	6,56	N	6,75
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		66,52		6,38		6,81
-------	--	-------	--	------	--	------

10 Beispiel 31

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(3-methyl-piperidino)-benzoyl-  
amino)-äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse  
15 analog Beispiel 2.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194°C

Ber.:	C	65,91	H	6,29	N	6,99
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		66,20		6,25		6,95
-------	--	-------	--	------	--	------

20 Beispiel 32

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoesäure und  
25 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 55°C

Ber.:	C	66,57	H	6,56	N	6,75
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		66,38		6,35		6,82
-------	--	-------	--	------	--	------

Beispiel 33

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/  
benzoesäure

---

5 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-methyl-piperidino)-benzoyl-  
amino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydro-  
lyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 211°C

10	Ber.:	C	65,91	H	6,29	N	6,99
	Gef.:		66,07		6,25		7,02

Beispiel 34

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(5-äthyl-2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure-methylester

---

15 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(5-äthyl-2-methyl-piperidino)-benzoe-  
säure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog  
Beispiel 1.

Ausbeute: 10 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

20	Ber.:	C	67,78	H	7,05	N	6,33
	Gef.:		68,00		7,10		6,50

Beispiel 35

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(5-äthyl-2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure

---

25 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(5-äthyl-2-methyl-piperidino)-  
benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische  
Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 40°C

- 80 -

Ber.:	C	67,19	H	6,81	N	6,53
Gef.:		67,30		6,98		6,42

Beispiel 36

5 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoesäure  
und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 95°C

10	Ber.:	C	67,20	H	6,81	N	6,53
	Gef.:		67,14		6,62		6,68

Beispiel 37

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-methylester

15 2,7 g (0,01 Mol) 5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoesäure  
werden mit 3,57 g (0,03 Mol) Thionylchlorid in 20 ml Chloroform  
4,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Reaktionsge-  
misch im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 10 ml Chloro-  
form gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur in eine Lösung  
20 von 2,16 g (0,01 Mol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester-  
hydrochlorid und 3,03 g (0,03 Mol) Triäthylamin, gelöst in 15 ml  
Chloroform, getropft. Nach 15 Minuten ist die Zugabe beendet.  
Danach wird noch 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Ab-  
kühlen wird das Reaktionsgemisch zweimal mit Wasser und einmal  
25 mit verdünnter Essigsäure gewaschen. Die Chloroform-Phase wird  
über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zur weiteren Reini-  
gung wird der erhaltene Rückstand über eine Kieselgel-Säule ge-  
geben (Chloroform/Aceton = 9:1). Die reinen Fraktionen werden  
nach Abdampfen des Lösungsmittels nochmals aus Methylenchlorid/  
30 Petroläther (20:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 3,3 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 94-95°C

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53 Cl 8,27

Gef.: 67,11 6,78 6,70 8,39

### 5 Beispiel 38

4-[2-(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure

- 2,15 g (0,005 Mol) 4-[2-(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-methylester werden in 50 ml Äthanol und 10 ml 1N Natronlauge 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der größte Teil des Alkohols im Vakuum entfernt und mit 60 ml Wasser versetzt. Beim schwachen Ansäuern mit Essigsäure auf etwa pH 6 fällt ein Niederschlag aus, der nach einigem Stehen abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,82 g (87,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 204 - 206°C

Ber.: C 66,58 H 6,56 N 6,75 Cl 8,55

Gef.: 66,59 6,48 6,71 8,45

### 20 Beispiel 39

4-[2-(5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoesäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

- 25 Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 64,78 H 6,57 N 6,30

Gef.: 64,95 6,62 6,15

Beispiel 40

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoyl-  
5 amino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse  
analog Beispiel 2.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 188°C

Ber.:	C	63,38	H	6,04	N	6,72
10 Gef.:		63,46		5,95		6,72

Beispiel 41

4- $\overline{2}$ -(5-Methoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
äthylester

Hergestellt aus 5-Methoxy-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-  
15 Aminoäthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118°C

Ber.:	C	70,22	H	7,36	N	6,82
Gef.:		70,76		7,42		7,36

20 Beispiel 42

4- $\overline{2}$ -(5-Methoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Methoxy-2-piperidino-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse  
25 analog Beispiel 2. Die erhaltene Verbindung wurde im Aceton  
mit isopropanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 158°C

- 83 -

Ber.:	C	63,07	H	6,49	N	6,68
Gef.:		63,00		6,31		6,61

Beispiel 43

5 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ benzo-  
zoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoesäure und  
4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

10	Ber.:	C	67,78	H	7,05	N	6,33
	Gef.:		67,95		7,16		6,33

Beispiel 44

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ -  
benzoesäure

15 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-  
äthyl $\sqrt{7}$ benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog  
Beispiel 2.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $186^{\circ}\text{C}$

10	Ber.:	C	66,57	H	6,56	N	6,75
	Gef.:		66,45		6,43		6,70

Beispiel 454- $\overline{2}$ -(5-Nitro-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
äthylester

5 Hergestellt aus 5-Nitro-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 104°C

Ber.: C 64,92 H 6,40 N 9,87

Gef.: 65,17 6,38 9,67

10 Beispiel 464- $\overline{2}$ -(5-Nitro-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Nitro-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

15 Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194-195°C

Ber.: C 63,46 H 5,83 N 10,57

Gef.: 63,20 5,79 10,38

Beispiel 4720 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 124°C

Ber.: C 70,50 H 6,13 N 5,87

Gef.: 70,60 6,26 5,84

Beispiel 48

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperidino)-benzoyl-  
5 amino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse  
analog Beispiel 2.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 188°C

10	Ber.:	C	70,04	H	5,88	N	6,05
	Gef.:		70,12		6,08		6,05

Beispiel 49

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\overline{4,5}$ decan-yl-(8))-benzoyl-  
amino)-äthyl/benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\overline{4,5}$ decan-yl-  
15 (8))-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester  
analog Beispiel 1.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167°C

20	Ber.:	C	62,81	H	5,93	N	6,11
	Gef.:		62,80		5,89		5,93

Beispiel 50

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\overline{4,5}$ decan-yl-(8))-benzoyl-  
amino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\overline{4,5}$ decan-  
25 yl-(8))-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch al-  
kalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190°C

Ber.: C 61,95 H 5,88 N 6,28

Gef.: 61,74 6,03 6,52

### 5 Beispiel 51

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-benzoesäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

10

Ausbeute: 17 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70°C

Ber.: C 63,48 H 6,18 N 5,92

Gef.: 63,30 6,08 5,91

### 15 Beispiel 52

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-hydroxycarbonyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-äthoxycarbonyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

20

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238°C

Ber.: C 61,32 H 5,38 N 6,50

Gef.: 61,32 5,33 6,71

### 25 Beispiel 53

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester

- 87 -

Hergestellt aus 5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 81°C

5	Ber.:	C	66,60	H	6,56	N	6,75
	Gef.:		66,28		6,30		6,67

#### Beispiel 54

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

- 10 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 182°C

15	Ber.:	C	66,00	H	6,29	N	6,99
	Gef.:		66,20		6,40		7,15

#### Beispiel 55

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-morpholino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester

- 20 Hergestellt aus 5-Chlor-2-morpholino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 111°C

	Ber.:	C	62,55	H	5,75	N	6,95
25	Gef.:		62,48		5,74		6,94

Beispiel 564- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-morpholino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-morpholino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 186°C

Ber.: C 61,75 H 5,44 N 7,20

Gef.: 61,60 5,41 7,10

10 Beispiel 574- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

15 Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C

Ber.: C 60,20 H 5,53 N 6,69

Gef.: 60,62 5,76 6,96

Beispiel 5820 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 210°C

Ber.: C 59,32 H 5,23 N 6,92

Gef.: 59,25 5,19 6,80

Beispiel 59

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-methylester-S-oxyd

5 Hergestellt aus 5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoesäure-S-oxyd und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 152°C

Ber.: C 57,99 H 5,33 N 6,44

Gef.: 58,30 5,22 6,52

10 Beispiel 60

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-S-oxyd

15 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-thiomorpholino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-methylester-S-oxyd durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202°C

Ber.: C 57,07 H 5,03 N 6,66

Gef.: 57,46 5,07 6,30

20 Beispiel 61

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2- $\overline{1,2,4,5}$ -tetrahydro-3H-3benzazepin-yl-(3)]-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-methylester

25 Hergestellt aus 5-Chlor-2- $\overline{1,2,4,5}$ -tetrahydro-3H-3benzazepin-yl-(3)]-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 126°C

- 90 -

Ber.:	C	70,04	H	5,88	N	6,05
Gef.:		70,20		5,81		5,94

Beispiel 62

5 4-[2-(5-Chlor-2-[1,2,4,5-tetrahydro-3H-3benzazepin-yl-(3)]benzoylamino)-äthyl]benzoesäure

Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-[1,2,4,5-tetrahydro-3H-3benzazepin-yl-(3)]benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 148°C

Ber.:	C	69,55	H	5,61	N	6,24
Gef.:		69,87		5,90		6,10

Beispiel 63

15 4-[2-(5-Chlor-2-[1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-yl-(2)]benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-[1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-yl-(2)]benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 94°C

Ber.:	C	69,55	H	5,61	N	6,24
Gef.:		69,65		5,65		6,14

Beispiel 64

25 4-[2-(5-Chlor-2-[1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-yl-(2)]benzoylamino)-äthyl]benzoesäure

Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-[1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-

yl-(2)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 173°C

5	Ber.:	C	69,04	H	5,33	N	6,44	Cl	8,15
	Gef.:		68,45		5,56		6,21		8,57

#### Beispiel 65

4-(2)-(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

- 10 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 132°C

	Ber.:	C	67,84	H	5,90	N	8,79
15	Gef.:		67,72		5,92		8,66

#### Beispiel 66

4-(2)-(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

- 20 Hergestellt aus 4-(2)-(5-Chlor-2-(4-phenyl-piperazino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 166°C

	Ber.:	C	67,07	H	5,65	N	9,06
25	Gef.:		67,30		5,96		8,99

Beispiel 674- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-methylester

- 5 Hergestellt aus 5-Chlor-2- $\overline{4}$ -(2-pyridyl)-piperazino $\overline{7}$ benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester-hydrochlorid in Gegenwart von Thionylchlorid und Triäthylamin analog Beispiel 37.

Ausbeute: 44,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 153-154°C

10	Ber.:	C	60,58	H	5,48	N	10,87	Cl	13,76
	Gef.:		60,31		5,52		10,68		13,93

Beispiel 684- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure

- 15 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-pyridyl-(2)-piperazino)-benzoylamino-äthyl $\overline{7}$ benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.).

20	Ber.:	C	64,58	H	5,42	N	12,05	Cl	7,63
	Gef.:		64,36		5,49		11,87		7,48

Beispiel 69

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl/-benzoesäure-methylester

5 Hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Amino-1-methyl-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 42,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 93-94°C

10	Ber.:	C	66,57	H	6,56	Cl	8,54	N	6,75
	Gef.:		66,82		6,57		8,47		6,58

Beispiel 70

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl/-benzoesäure

15 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl/-benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 192-194°C

20	Ber.:	C	65,91	H	6,28	Cl	8,84	N	6,99
	Gef.:		66,00		6,30		8,77		6,87

Beispiel 71

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl/-benzoesäure

25 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl/-benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

- 94 -

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 159-161°C

Ber.: C 63,23 H 5,87 Cl 9,83 N 7,76

Gef.: 63,42 6,07 9,56 7,67

5 Beispiel 72

4-[2-(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-1-methyl-äthyl]-benzoesäure-methylester

10 Hergestellt aus 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoesäure und 4-(2-Amino-1-methyl-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 61,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 79-80°C

Ber.: C 64,07 H 6,18 Cl 9,46 N 7,47

Gef.: 64,40 6,52 9,14 7,20

15 Beispiel 73

4-[2-(5-Amino-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester

20 30 g (70,5 mmol) 4-[2-(5-Nitro-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester werden in 500 ml Methanol:Äthanol (1:1) und Palladium-Kohle als Katalysator, bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wird die Verbindung durch Filtration über Kieselgel mit Essigsäureäthylester als Laufmittel gereinigt.

25 Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: &lt; 20°C

Ber.: C 69,84 H 7,39 N 10,62  
 Gef.: 70,10 7,20 10,43

#### Beispiel 74

#### 5 4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2. Anschließend wird das Produkt in Aceton mit isopropanolischer Salzsäure in das Dihydrochlorid überführt.

10 Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70°C

Ber.: C 57,26 H 6,18 N 9,54

Gef.: 57,40 6,30 9,52

#### Beispiel 75

#### 15 4- $\sqrt{2}$ -(5-Acetamino-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 2,5 g (6,3 mmol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester und 25 ml Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur. Das Reaktionsprodukt fällt  
 20 aus und wird mit Äther nachgewaschen.

Ausbeute: 1,9 g (69 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165°C

Ber.: C 68,62 H 7,14 N 9,60

Gef.: 68,92 7,09 9,50

Beispiel 76

4- $\sqrt{2}$ -(5-Acetamino-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
säure

5 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Acetamino-2-piperidino-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog  
Beispiel 2.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 212°C

10 Ber.: C 67,46 H 6,64 N 10,26  
Gef.: 67,00 6,67 10,04

Beispiel 77

4- $\sqrt{2}$ -(5-Dimethylaminosulfonyl-2-piperidino-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure-methylester

15 Hergestellt aus 5-Dimethylaminosulfonyl-2-piperidino-benzoe-  
säure und 4-(2-Äthylamino)-benzoesäure-methylester analog  
Beispiel 1.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138-140°C

20 Ber.: C 60,87 H 6,60 N 8,87 S 6,77  
Gef.: 61,08 6,67 8,86 6,80

Beispiel 78

4- $\sqrt{2}$ -(5-Dimethylaminosulfonyl-2-piperidino-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure

25 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Dimethylaminosulfonyl-2-piperidino-  
benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische  
Verseifung analog Beispiel 2.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220°C

Ber.: C 60,11 H 6,36 N 9,14 S 6,98

Gef.: 60,30 6,42 8,96 6,98

### 5 Beispiel 79

4- $\sqrt{2}$ -(5-Cyano-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-  
äthylester

Hergestellt aus 5-Cyano-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 1.

10 Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97°C

Ber.: C 71,08 H 6,71 N 10,36

Gef.: 71,37 6,74 10,33

### Beispiel 80

15 4- $\sqrt{2}$ -(5-Cyano-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Cyano-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 2.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 190°C

Ber.: C 70,00 H 6,14 N 11,13

Gef.: 69,81 6,03 10,98

Beispiel 814- $\sqrt{2}$ -(5-Äthoxycarbonyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-äthylester-hydrochlorid

- 2,5 g (6,2 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Cyano-2-piperidino-benzoylamino)-  
 5 äthylbenzoesäure-äthylester werden in 80 ml Äthanol gelöst  
 und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach sechstägigem Stehen  
 bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel eingedampft, der  
 Rückstand in Eiswasser gelöst, mit Natronlauge auf pH 9  
 gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung über  
 10 Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der  
 Abdampfrückstand in Äther mit ätherischer Salzsäure in das  
 Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 2,5 g (89,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 86-88°C

- 15 Ber.: C 63,85 H 6,80 N 5,72 Cl 7,24  
 Gef.: 63,71 6,69 5,74 7,11

Beispiel 824- $\sqrt{2}$ -(5-Hydroxycarbonyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure

- 20 Hergestellt durch alkalische Hydrolyse von 4- $\sqrt{2}$ -(5-Äthoxy-  
 carbonyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthyl-  
 ester-hydrochlorid analog Beispiel 2.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 242°C

- 25 Ber.: C 66,65 H 6,10 N 7,06  
 Gef.: 65,96 6,18 7,23

Beispiel 834- $\sqrt{2}$ -(2-(4-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

- 5 a) 4- $\sqrt{2}$ -(2-Chlor-5-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

8 g (40 mMol) 2-Chlor-5-nitro-benzoesäure werden in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 6,8 g (44 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol in das Imidazolid überführt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden werden 7,9 g (44 mMol) 4-(2-Amino-äthyl)benzoesäure-methylester bei Raumtemperatur zugesetzt und noch ca. 16 Stunden gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Toluol:Essigsäureäthylester (1:1) als Laufmittel chromatographisch gereinigt.

15 Ausbeute: 12 g (83 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 163°C

Ber.:	C	56,28	H	4,17	N	7,72
Gef.:		56,58		4,41		7,82

- 20 b) 4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

25 Eine Lösung von 5 g (14 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(2-Chlor-5-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester in 100 ml Äthanol wird mit 2,83 (28 mMol) 4-Hydroxy-piperidin 14 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer, wird der Trockenrückstand in Eiswasser gelöst, mit verdünnter Salzsäure auf pH 5 gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat, Abdestillation des Chloroforms wird der Rückstand aus Isopropanol kristallisiert.

Ausbeute: 5,5 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 147°C

#### Beispiel 84

#### 5 4- $\overline{2}$ -(5-Amino-2-(4-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-methylester

5,3 g (12,4 mMol) 4- $\overline{2}$ -(2-(4-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-methylester werden in 100 ml Methanol mit 10 %iger Palladium-Kohle bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 1 bar hydriert.

10 Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 78°C

#### Beispiel 85

#### 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-methylester

- 15 20,5 g (52 mMol) 4- $\overline{2}$ -(5-Amino-2-(4-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-methylester werden in 80 ml halbkonzentrierter eiskalter Salzsäure gelöst und mit einer Lösung von 4 g Natriumnitrit in 25 ml eiskaltem Wasser diazotiert. Diese Lösung wird zu einer Suspension von 6 g
- 20 Kupferpulver und 10 ml HCl zugetropft. Nach beendeter Stickstoffentwicklung fällt ein zähes Öl aus. Dieses Öl wird mit Chloroform extrahiert und nach Trocknung über Natriumsulfat über eine Kieselgelsäule mit dem Laufmittel Essigsäure-äthylester:Methanol (9:1) gereinigt.

25 Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: <20°C

Ber.: C 63,38 H 6,04 N 6,72

Gef.: 63,62 6,21 6,55

Beispiel 864- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure

- 4,5 g (11,3 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-(4-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester werden in 20 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und bei 0°C mit 0,87 g (12,4 mMol) Natriumnitrit, gelöst in 6 ml Wasser, diazotiert. Diese Lösung wird zu einer Suspension von 1,2 g Kupferpulver in 3 ml konzentrierter Salzsäure zugetropft. Nach 2-stündigem Rühren wird für ca. 20 Minuten auf 75°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Abdampfrückstand über eine Kieselgelsäule mit Chloroform:Methanol (9:1) als Laufmittel gereinigt.
- 15 Ausbeute: 2,4 g (52 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 190°C
- |       |   |       |   |      |   |      |
|-------|---|-------|---|------|---|------|
| Ber.: | C | 62,6  | H | 5,75 | N | 6,93 |
| Gef.: |   | 62,14 |   | 5,84 |   | 6,83 |

Beispiel 87

- 20 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-(3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester analog Beispiel 85.

- Ausbeute: 30 % der Theorie,
- 25 Schmelzpunkt: 20°C
- |       |   |       |   |      |   |      |
|-------|---|-------|---|------|---|------|
| Ber.: | C | 63,38 | H | 6,04 | N | 6,72 |
| Gef.: |   | 63,48 |   | 6,21 |   | 6,65 |

Beispiel 88

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-benzoesäure-hydrat

- Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-(3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester analog Beispiel 86.
- 5 Ausbeute: 40 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 100-110°C
- |       |   |       |   |      |   |      |
|-------|---|-------|---|------|---|------|
| Ber.: | C | 59,93 | H | 5,98 | N | 6,65 |
| Gef.: |   | 60,19 |   | 6,08 |   | 6,62 |

10 Beispiel 89

4- $\sqrt{2}$ -(2-(3-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-benzoylamino)-äthyl-benzoesäure-methylester

- Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-Chlor-5-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester und 3-Hydroxy-piperidin analog
- 15 Beispiel 83.
- Ausbeute: 43,5 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 78-80°C

Beispiel 90

- 4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-(3-hydroxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-benzoesäure-methylester
- 20

- Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(3-Hydroxy-piperidino)-5-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester durch katalytische Hydrierung analog Beispiel 84.
- Ausbeute: 90 % der Theorie,
- 25 Schmelzpunkt: 82°C

Beispiel 914-[2-(2-Piperidino-5-propyloxy-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester

- Zu einer Lösung von 2 g (7,6 mMol) 2-Piperidino-5-propyloxy-benzoesäure in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 1,3 g (8 mMol) N,N'-Carbonyl-diimidazol zugesetzt und anschließend unter Ausschluß von Feuchtigkeit etwa 10-14 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nachdem sich das Imidazolid fast quantitativ gebildet hat, wird die Lösung mit 1,5 g (8 mMol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester versetzt und weitere 4-6 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Tetrahydrofurans am Rotationsverdampfer wird der rohe Ester über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester (9:1) als Fließmittel chromatographisch gereinigt. Die Fraktionen, die den gereinigten Ester enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 2,4 g (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Ber.:	C	71,20	H	7,81	N	6,38
20 Gef.:		71,30		8,02		6,54

Beispiel 924-[2-(2-Piperidino-5-propyloxy-benzoylamino)-äthyl]benzoesäurehydrochlorid

- 1,8 g (4,1 mMol) 4-[2-(2-Piperidino-5-propyloxy-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester werden in einer Mischung aus 15 ml Methanol und 15 ml Dioxan gelöst. Bei Raumtemperatur wird 1 ml 30%ige Natronlauge, verdünnt mit 30 ml Wasser, unter Rühren so langsam zu der Esterlösung zugetropft, daß es zu keiner bleibenden Ausfällung des Esters kommt. Die Zugabe ist nach ca. 2 Stunden beendet. Nach einigen Stunden Nachrühren werden die organischen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert,

- die wässrige Phase mit Chloroform ausgeschüttelt und die wässrige Phase mit 2 N Salzsäure auf pH 4 gestellt. Nach Extraktion mit Chloroform, Trocknung der Chloroformphase und Abdestillieren des Chloroforms wird aus einer Lösung in Aceton
- 5 das Hydrochlorid mit isopropanolischer Salzsäure ausgefällt.  
Ausbeute: 1,65 g (90 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 236°C

Ber.:	C	64,48	H	7,00	N	6,26	Cl	7,93
Gef.:		64,24		7,06		6,17		8,13

#### 10 Beispiel 93

4- $\sqrt{2}$ -(5-Isopropoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Isopropoxy-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

- 15 Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70-72°C

Ber.:	C	71,20	H	7,81	N	6,38
Gef.:		71,10		7,74		6,40

#### Beispiel 94

- 20 4- $\sqrt{2}$ -(5-Isopropoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Isopropoxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

- 25 Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 225-226°C

Ber.:	C	64,48	H	6,98	N	6,26	Cl	7,93
Gef.:		64,77		7,30		6,40		7,79

Beispiel 954- $\overline{2}$ -(5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
äthylester

Hergestellt aus 5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-  
5 Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 92.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 66°C

Ber.: C 72,47 H 8,38 N 5,82

Gef.: 72,68 8,29 5,87

10 Beispiel 964- $\overline{2}$ -(5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Hexyloxy-2-piperidino-benzoylamino)-  
15 äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog  
Beispiel 92.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 152-154°C

Ber.: C 66,30 H 7,62 N 5,72 Cl 7,24

Gef.: 66,43 7,98 5,77 7,26

20 Beispiel 974- $\overline{2}$ -(5-Benzoyloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
äthylester

Hergestellt aus 5-Benzoyloxy-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-  
Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C

Ber.: C 74,04 H 7,04 N 5,75

Gef.: 73,90 7,14 6,03

#### 5 Beispiel 98

##### 4- $\sqrt{2}$ -(5-Benzylloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Benzylloxy-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

10 Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 176°C

Ber.: C 73,34 H 6,59 N 6,10

Gef.: 73,34 6,76 6,13

#### Beispiel 99

##### 15 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-äthylbenzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Amino-propyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 1004- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-äthyl/benzoesäure

5 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-äthyl/benzoessäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-145°

10	Ber.:	C	65,90	H	6,28	Cl	8,84	N	6,98
	Gef.:		65,85		6,45		8,83		6,99

Beispiel 1014- $\overline{2}$ -(3-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoessäure-methylester

15 Hergestellt aus 3-Chlor-2-piperidino-benzoessäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoessäure-methylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 92-94°C

	Ber.:	C	65,91	H	6,28	Cl	8,85	N	6,99
	Gef.:		65,71		6,19		9,07		6,93

20 Beispiel 1024- $\overline{2}$ -(3-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoessäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(3-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoessäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 155-158°C

Ber.:	C	65,19	H	5,99	Cl	9,17	N	7,24
Gef.:		64,96		5,99		9,38		7,50

#### 5 Beispiel 103

4- $\sqrt{2}$ -(4-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-  
äthylester

Hergestellt aus 4-Chlor-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Amino-  
äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

10 Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.:	C	66,58	H	6,56	N	8,54	Cl	6,75
Gef.:		66,58		6,57		8,42		6,99

#### Beispiel 104

15 4- $\sqrt{2}$ -(4-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(4-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/  
benzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Bei-  
spiel 92.

Ausbeute: 66,7 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 164-166°C

Ber.:	C	65,20	H	5,99	N	9,16	Cl	7,24
Gef.:		65,31		5,96		9,25		7,48

Beispiel 105

4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

- 5 Hergestellt aus 5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 98°C

Ber.: C 60,89 H 6,18 N 5,92

Gef.: 60,99 6,43 5,78

10 Beispiel 106

4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

- 15 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-(2-methyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 183°C

Ber.: C 65,91 H 6,29 N 6,99

Gef.: 65,70 6,35 6,80

20 Beispiel 107

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(3,5-trans-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester

- 25 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(3,5-trans-dimethyl-piperidino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 105-107°C

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53 Cl 8,27

Gef.: 67,40 6,92 6,47 8,26

### 5 Beispiel 108

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(3,5-trans-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(3,5-trans-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

10

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164-167°C

Ber.: C 66,58 H 6,56 N 6,75 Cl 8,55

Gef.: 66,80 6,71 6,65 8,63

### 15 Beispiel 109

4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Brom-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 91.

20

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-144°C

Ber.: C 60,89 H 6,17 N 5,92 Cl 16,88

Gef.: 60,81 6,08 5,85 16,72

Beispiel 110

4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-  
 5 benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische  
 Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 184-185°C

Ber.:	C	60,13	H	5,92	N	6,10	Cl	17,40
10 Gef.:		59,98		5,87		6,02		17,30

Beispiel 111

4- $\overline{2}$ -(5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-  
 15 benzoesäure und 2-(Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog  
 Beispiel 91.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97-99°C

Ber.:	C	71,21	H	7,81	N	6,39
20 Gef.:		71,29		7,78		6,16

Beispiel 112

4- $\overline{2}$ -(5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Methoxy-2-(3,5-cis-dimethyl-piperidino)-  
 25 benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische  
 Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200-203°C

Ber.: C 70,22 H 7,37 N 6,82

Gef.: 70,22 7,38 6,82

### 5 Beispiel 113

4-[2-(5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthyl]benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-  
benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester ana-  
log Beispiel 91.

10

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 108°C

Ber.: C 68,85 H 7,49 N 5,94 Cl 7,52

Gef.: 68,75 7,37 5,79 7,69

### 15 Beispiel 114

4-[2-(5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-benzoylamino)-  
äthyl]benzoesäure

Hergestellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-(3,3,5,5-tetramethyl-piperidino)-  
benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester durch alkalische Hy-  
drolyse analog Beispiel 92.

20

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 170-172°C

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,32 Cl 8,00

Gef.: 67,60 7,09 6,13 7,95

Beispiel 115

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(piperidon-(2)-yl-(1))-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(piperidon-(2)-yl-(1))-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 118°C

Ber.: C 64,40 H 5,88 N 6,53

Gef.: 64,32 5,87 6,58

10 Beispiel 116

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(piperidon-(2)-yl-(1))-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-hydrat

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(piperidon-(2)-yl-(1))-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-193°C

Ber.: C 60,48 H 5,56 N 6,72

Gef.: 60,74 5,47 6,96

20 Beispiel 117

4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 58,90 H 5,97 N 5,72

Gef.: 59,25 6,08 5,27

#### 5 Beispiel 118

4-[2-(5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure

Hergestellt aus 4-[2-(5-Brom-2-(4-methoxy-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse

10 analog Beispiel 92.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $186^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 57,28 H 5,46 N 6,07

Gef.: 56,40 5,46 5,85

#### 15 Beispiel 119

4-[2-(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

20 Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $111-112^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 64,78 H 6,57 N 6,30

Gef.: 64,72 6,64 6,24

Beispiel 120

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 232°C

10	Ber.:	C	63,38	H	6,04	N	6,72
	Gef.:		63,38		6,28		6,69

Beispiel 121

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

20	Ber.:	C	62,53	H	6,34	N	6,08
	Gef.:		62,60		6,52		6,08

Beispiel 122

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethyl-thiomorpholino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 183-185°C

Ber.: C 61,03 H 5,82 N 6,47

Gef.: 60,62 6,01 6,30

### 5 Beispiel 123

4-[2-(5-Chlor-2-(thiomorpholino-1,1-dioxyd)-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(thiomorpholino-1,1-dioxyd)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

10 Ausbeute: 40 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 158°C

Ber.: C 56,83 H 5,42 N 6,02

Gef.: 56,78 5,78 6,15

### Beispiel 124

15 4-[2-(2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 92°C

Ber.: C 70,73 H 7,60 N 6,60

Gef.: 70,46 7,53 6,72

Beispiel 125

4- $\sqrt{2}$ -(2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-hydrochlorid

---

- 5 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-Hexamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 126°C

Ber.:	C	63,30	H	6,75	N	6,46	Cl	8,18
10 Gef.:		63,80		7,24		6,57		7,62

Beispiel 126

4- $\sqrt{2}$ -(2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

---

- 15 Hergestellt aus 2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $\leq 20^\circ\text{C}$

Beispiel 127

- 20 4- $\sqrt{2}$ -(2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-hydrochlorid
- 

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-Heptamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 92.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

- 25 Schmelzpunkt: 110-112°C

Ber.:	C	59,68	H	6,88	N	5,80
Gef.:		60,80		6,87		5,63

Beispiel 128

4- $\sqrt{2}$ -(2-Heptamethylenimino-5-isopropoxy-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 2-Heptamethylenimino-5-isopropoxy-benzoesäure  
5 und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 92.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 72,07 H 8,20 N 6,00

Gef.: 72,20 8,16 5,90

10 Beispiel 129

4- $\sqrt{2}$ -(2-Heptamethylenimino-5-isopropoxy-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-Heptamethylenimino-5-isopropoxy-  
15 benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $202^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 65,73 H 7,42 N 5,90 Cl 7,46

Gef.: 65,85 7,58 5,82 7,23

20 Beispiel 130

4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoe-  
säure-äthylester

Hergestellt aus 5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoesäure und 4-  
25 (2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 42,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $81^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 61,80 H 6,50 N 5,78 Br 16,40

Gef.: 61,60 6,40 5,74 16,40

Beispiel 131

4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)- $\overline{\text{äthyl}}$ benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-heptamethylenimino-benzoylamino)- $\overline{\text{äthyl}}$ benzoesäure- $\overline{\text{äthylester}}$  durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92,

Ausbeute: 94 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 189°C

10	Ber.:	C	60,13	H	5,92	N	6,10	Br	17,39
	Gef.:		59,97		6,01		6,05		17,51

Beispiel 132

4- $\overline{2}$ -(2-(3-Aza-bicyclo $\overline{3},2,2$ nonan-3-yl)-5-chlor-benzoylamino)- $\overline{\text{äthyl}}$ benzoesäure- $\overline{\text{äthylester}}$

Hergestellt aus 2-(3-Aza-bicyclo $\overline{3},2,2$ nonan-3-yl)-5-chlor-benzoesäure und 4-(2-Amino- $\overline{\text{äthyl}}$ )-benzoesäure- $\overline{\text{äthylester}}$  analog Beispiel 91.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 114°C

20	Ber.:	C	68,63	H	6,87	N	6,16
	Gef.:		68,78		7,08		6,16

Beispiel 133

4- $\overline{2}$ -(2-(3-Aza-bicyclo $\overline{3},2,2$ nonan-3-yl)-5-chlor-benzoylamino)- $\overline{\text{äthyl}}$ benzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(2-(3-Aza-bicyclo $\overline{3},2,2$ nonan-3-yl)-5-chlor-benzoylamino)- $\overline{\text{äthyl}}$ benzoesäure- $\overline{\text{äthylester}}$  durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 158°C

Ber.: C 62,20 H 6,03 N 6,05 Cl 15,30

Gef.: 62,76 6,37 6,07 15,25

#### 5 Beispiel 134

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

10 Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13

Gef.: 68,15 7,10 6,09

#### Beispiel 135

15 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

20 Ausbeute: 94 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53

Gef.: 66,90 6,76 6,39

Beispiel 136

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-nonamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

- 5 Hergestellt aus 5-Chlor-2-nonamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Ber.:	C	69,14	H	7,09	N	5,97	Cl	7,56
Gef.:		69,38		7,28		6,13		7,88

10 Beispiel 137

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-nonamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

- 15 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-nonamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $173-174^{\circ}\text{C}$

Ber.:	C	68,00	H	6,63	N	6,35	Cl	8,04
Gef.:		67,62		6,78		6,23		7,60

20 Beispiel 138

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

- 25 Hergestellt aus 5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Ber.:	C	69,33	H	7,69	N	5,78
Gef.:		69,29		7,64		5,92

Beispiel 139

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-decamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 177°C

Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13

10 Gef.: 68,43 7,28 6,41

Beispiel 140

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 80°C

Ber.: C 69,79 H 7,88 N 5,61

Gef.: 69,35 7,66 5,84

20 Beispiel 141

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-undecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-220°C

Ber.: C 68,84 H 7,49 N 5,95

Gef.: 68,34 7,21 6,19

5 Beispiel 142

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 92.

10 Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: C 70,22 H 8,05 N 5,46

Gef.: 70,56 7,77 5,71

Beispiel 143

15 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dodecamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 92.

20 Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-187°C

Ber.: C 69,33 H 7,69 N 5,78

Gef.: 69,17 7,54 5,95

Beispiel 144

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-anilino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

- 5 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(N-methyl-anilino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.  
 Ausbeute: 70 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Beispiel 145

10 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-anilino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

- Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-anilino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.  
 Ausbeute: 65 % der Theorie,  
 15 Schmelzpunkt:  $186-188^{\circ}\text{C}$   
 Ber.: C 67,56 H 5,80 N 6,85  
 Gef.: 67,81 5,66 6,87

Beispiel 146

20 4- $\sqrt{2}$ -(2-(N-Äthyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

- Hergestellt aus 2-(N-Äthyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.  
 Ausbeute: 41 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt:  $94^{\circ}\text{C}$   
 25 Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13  
 Gef.: 68,00 7,10 6,03

Beispiel 147

4- $\overline{2}$ -(2-(N-Äthyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl-7-benzoesäure

5 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(2-(N-Äthyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl-7-benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 163°C

10 Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53  
Gef.: 67,25 6,67 6,45

Beispiel 148

4- $\overline{2}$ -(2-(N-Butyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl-7-benzoesäure-äthylester

15 Hergestellt aus 2-(N-Butyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 77°C

Ber.: C 69,33 H 7,60 N 5,78  
Gef.: 69,12 7,69 5,78

20 Beispiel 149

4- $\overline{2}$ -(2-(N-Butyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl-7-benzoesäure

25 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(2-(N-Butyl-cyclohexylamino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl-7-benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 85°C

Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13

Gef.: 68,44 7,18 6,40

5 Beispiel 150

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-isobutyl-cyclohexylamino)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-äthylester

10 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(N-isobutyl-cyclohexylamino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 83°C

Ber.: C 69,33 H 7,69 N 5,78

Gef.: 69,17 7,54 5,66

15 Beispiel 151

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-isobutyl-cyclohexylamino)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure

20 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-isobutyl-cyclohexylamino)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 92.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 129°C

Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13

Gef.: 68,30 7,18 6,17

Beispiel 152

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-2-methyl-äthyl $\sqrt{7}$ -  
benzoesäure-methylester

5 Hergestellt aus 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoesäure und 4-(2-Amino-propyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Beispiel 153

10 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-2-methyl-äthyl $\sqrt{7}$ -  
benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-2-methyl-äthyl $\sqrt{7}$ benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt:  $142-145^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 63,22 H 5,86 N 7,76

Gef.: 62,90 5,98 7,54

Beispiel 154

20 4- $\sqrt{2}$ -(3-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ benzoesäure-  
methylester

Hergestellt aus 3-Chlor-2-dimethylamino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Beispiel 1554- $\sqrt{2}$ -(3-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(3-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-  
 äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog

5 Beispiel 92.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175-178°C

Ber.: C 62,33 H 5,52 N 8,08 Cl 10,22

Gef.: 62,60 5,56 8,26 10,27

10 Beispiel 1564- $\sqrt{2}$ -(2-Dimethylamino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

Hergestellt aus 2-Dimethylamino-5-methoxy-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 91.

15 Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

Beispiel 1574- $\sqrt{2}$ -(2-Dimethylamino-5-methoxy-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-Dimethylamino-5-methoxy-benzoylamino)-  
 20 äthylbenzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog  
 Beispiel 92.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 147-150°C

Ber.: C 66,65 H 6,48 N 8,18

25 Gef.: 66,85 6,35 8,12

Beispiel 1584- $\overline{2}$ -(4-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

- 3,55 g (10 mMol) 4- $\overline{2}$ -(4-Amino-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester (Schmelzpunkt: 135-136°C, hergestellt durch Hydrierung von 4- $\overline{2}$ -(2-Dimethylamino-4-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester mit Palladium/Kohle) werden in 4 ml konz. Salzsäure und ca. 5 g Eis durch tropfenweise Zugabe einer Lösung von 820 mg (11,6 mMol) Natriumnitrit in 5 ml Wasser diazotiert. Nach 30 Minuten wird die Diazoniumsalzlösung bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 1,2 g Kupferbronze in 1 ml konz. Salzsäure getropft. Nach Stehen über Nacht wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die eingeeengten Chloroformextrakte werden an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel: Toluol/Essigester = 1:1;  $R_f \approx 0,75$ ).

Ausbeute: 27 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97-99°C

Ber.:	C	64,08	H	6,18	N	9,46	Cl	7,47
Gef.:		64,37		6,42		9,32		7,44

Beispiel 1594- $\overline{2}$ -(4-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

- Hergestellt durch alkalische Verseifung von 4- $\overline{2}$ -(4-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester analog Beispiel 92.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 163-165°C

Ber.:	C	62,34	H	5,52	N	10,22	Cl	8,08
Gef.:		61,92		5,55		10,60		8,15

Beispiel 160

4- $\overline{2}$ -(2-Dimethylamino-4-nitro-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

5 Hergestellt analog Beispiel 91 aus 2-Dimethylamino-4-nitro-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145°C

Ber.: C 62,33 H 6,01 N 10,90

Gef.: 62,73 6,00 11,09

10 Beispiel 161

4- $\overline{2}$ -(6-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 6-Chlor-2-dimethylamino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 91.

15 Ausbeute: 25 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 115-117°C

Ber.: C 63,24 H 5,87 N 7,76 Cl 9,83

Gef.: 63,33 5,73 7,90 9,92

Beispiel 162

20 4- $\overline{2}$ -(6-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(6-Chlor-2-dimethylamino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 92.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 155-158°C

Ber.: C 62,34 H 5,52 N 8,08 Cl 10,22

Gef.: 62,98 5,73 7,92 10,11

Beispiel 1634- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(4-Benzyl-piperazino)-5-chlor-benzoylamino $\overline{7}$ -äthyl $\overline{7}$ -benzoesäure-äthylester

- 5 Hergestellt aus 2-(4-Benzyl-piperazino)-5-chlor-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 91.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 68,83 H 6,37 N 7,00 Cl 8,30

Gef.: 68,97 6,52 6,93 8,21

10 Beispiel 1644- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -Piperazino-benzoylamino $\overline{7}$ -äthyl $\overline{7}$ -benzoesäure-äthylester

- Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(4-Benzyl-piperazino)-5-chlor-benzoylamino $\overline{7}$ -äthyl $\overline{7}$ -benzoesäure-äthylester durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 1 bar.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 69,27 H 7,13 N 11,01

Gef.: 69,22 7,11 10,90

Beispiel 1654- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-äthylester

- In 30 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 2,5 g (8,5 mMol)
- 5 5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoesäure mit 1,4 g (8,6 mMol) Carbonyldiimidazol 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Zu dem gebildeten Imidazolid werden 1,64 g (8,6 mMol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird weitere 12 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt.
- 10 Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Ester über eine Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Toluol/Essigester (9:1) chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2,7 g (68 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

15 Ber.:	C	69,14	H	7,09	N	5,97	Cl	7,55
Gef.:		69,43		6,98		6,10		7,76

Beispiel 1664- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-hydrochlorid

- 20 1,9 g (4,1 mMol) 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(decahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester werden in 40 ml einer Mischung von Dioxan und Methanol (1:1) gelöst. Nach Zugabe von 5 ml 30%iger Natronlauge, verdünnt mit 20 ml Wasser, wird bei Raumtemperatur hydrolysiert. Nach einigen Stunden werden die or-
- 25 ganischen Lösungsmittel abdestilliert. Nach Extraktion mit Chloroform wird die wässrige Phase mit 2N Salzsäure auf pH 4-5 gestellt und die Säure, die bei diesem pH ausgefällt, mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung und Abdestillieren des Chloroforms wird in Aceton das Hydrochlorid mit isopropanolischer
- 30 Salzsäure ausgefällt.

Ausbeute: 1,5 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 226°C.

Ber.:	C	62,88	H	6,33	N	5,86	Cl	14,85
Gef.:		62,60		6,36		5,93		14,76

#### 5 Beispiel 167

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	69,62	H	7,30	N	5,80	Cl	7,33
Gef.:		69,88		7,22		5,63		7,46

#### 15 Beispiel 168

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 216°C

Ber.:	C	63,53	H	6,56	N	5,69	Cl	14,42
Gef.:		63,51		6,59		5,76		14,35

Beispiel 169

4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-  
 äthylbenzoesäure-äthylester

---

5 Hergestellt aus 5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	63,75	H	6,68	N	5,31	Br	15,14
10 Gef.:		64,06		6,56		5,16		15,00

Beispiel 170

4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-  
 äthylbenzoesäure-hydrochlorid

---

15 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Brom-2-(decahydro-3-benzazepin-3-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $216^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	58,26	H	6,01	N	5,22	Cl	6,61	Br	14,91
20 Gef.:		58,22		5,85		5,34		6,65		15,00

Beispiel 171

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

---

25 Hergestellt aus 5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	68,63	H	6,86	N	6,15	Cl	7,79
Gef.:		68,72		6,92		6,20		7,94

Beispiel 172

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ -  
benzoesäure-hydrochlorid

---

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(octahydro-isoindol-2-yl)-

5 benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 214°C.

Ber.:	C	62,20	H	6,09	N	6,04	Cl	15,32
10 Gef.:		62,45		6,23		6,13		15,70

Beispiel 173

4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ benzoesäure-  
äthylester

---

Hergestellt aus 5-Brom-2-octamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-  
15 Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	62,27	H	6,63	N	5,58	Br	15,93
Gef.:		62,40		6,66		5,53		15,96

20 Beispiel 174

4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ benzoesäure-  
hydrochlorid

---

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Brom-2-octamethylenimino-benzoylamino)-  
äthyl $\overline{7}$ benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog

25 Beispiel 166.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164°C.

Ber.:	C	56,53	H	5,92	N	5,49	Br	15,67	Cl	6,95
Gef.:		56,82		5,96		5,47		14,85		6,59

Beispiel 175

4- $\sqrt{2}$ -(5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
säure-äthylester

Hergestellt aus 5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoesäure und  
5 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 94°C.

Ber.: C 72,45 H 7,43 N 9,38

Gef.: 72,50 7,50 9,41

10 Beispiel 176

4- $\sqrt{2}$ -(5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
säure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Cyano-2-octamethylenimino-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog  
15 Beispiel 166.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 186°C.

Ber.: C 71,57 H 6,96 N 10,01

Gef.: 71,50 7,14 9,66

20 Beispiel 177

4- $\sqrt{2}$ -(2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
säure-äthylester

Hergestellt aus 2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoesäure und  
4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.  
25 Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 116°C.

Ber.: C 66,79 H 7,11 N 8,98

Gef.: 67,00 7,17 9,04

Beispiel 178

4- $\sqrt{2}$ -(2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoylamino)-  
5 äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog  
Beispiel 166.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 148°C.

Ber.:	C	62,06	H	6,74	N	9,24	Cl	4,53
10 Gef.:		62,46		6,46		9,10		4,76

Beispiel 179

4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-Octamethylenimino-5-nitro-benzoylamino)-  
15 äthylbenzoesäure-äthylester durch katalytische Hydrierung in  
methanolischer Lösung bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei  
Raumtemperatur mit 10%iger Palladiumkohle als Katalysator.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 162°C.

20 Ber.:	C	61,16	H	7,30	N	8,22	Cl	13,90
Gef.:		61,50		7,84		8,54		13,50

Beispiel 180

4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-hydrochlorid

25 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2-octamethylenimino-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-äthylester-hydrochlorid durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130°C.

Ber.: C 64,62 H 7,23 N 9,42 Cl 7,94

Gef.: 63,90 7,10 9,20 7,74

### 5 Beispiel 181

4- $\overline{2}$ -(2-Octamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 2-Octamethylenimino-5-methoxy-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

10 Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 71,65 H 8,01 N 6,18

Gef.: 71,65 8,15 6,25

### Beispiel 182

15 4- $\overline{2}$ -(2-Octamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(2-Octamethylenimino-5-methoxy-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

20 Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 216°C.

Ber.: C 65,13 H 7,21 N 6,07 Cl 7,68

Gef.: 64,53 7,39 5,96 7,70

### Beispiel 183

25 4- $\overline{2}$ -(5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoesäure und

4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Ber.:	C	72,07	H	8,20	N	6,00
5 Gef.:		72,25		8,21		6,06

#### Beispiel 184

4- $\sqrt{2}$ -(5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Äthoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-  
10 äthyl]-benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog  
Beispiel 166.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $172^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	65,73	H	7,42	N	5,89	Cl	7,46
15 Gef.:		65,50		7,20		5,79		7,19

#### Beispiel 185

4- $\sqrt{2}$ -(5-Isopropoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Isopropoxy-2-octamethylenimino-benzoesäure  
20 und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	72,47	H	8,38	N	5,82
Gef.:		73,04		8,44		5,76

Beispiel 186

4- $\overline{2}$ -(5-Isopropoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Isopropoxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 152°C.

Ber.:	C	66,30	H	7,62	N	5,72	Cl	7,24
10 Gef.:		66,40		7,50		5,54		7,11

Beispiel 187

4- $\overline{2}$ -(5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	72,84	H	8,56	N	5,66
Gef.:		72,58		8,48		5,27

20 Beispiel 188

4- $\overline{2}$ -(5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Butyl-(2)-oxy-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142°C.

Ber.:	C	66,84	H	7,81	N	5,56	Cl	7,04
Gef.:		66,40		7,84		5,20		6,71

Beispiel 189

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoesäure  
5 und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 68,03 H 7,69 N 6,10 Cl 7,73

Gef.: 68,20 7,62 6,20 7,41

10 Beispiel 190

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-isopropyl-piperidino)-benzoyl-  
amino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse  
15 analog Beispiel 166.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $164^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53 Cl 8,27

Gef.: 67,40 6,94 6,74 8,41

20 Beispiel 191

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoesäure  
und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

25 Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $103^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 68,84 H 7,49 N 5,95 Cl 7,53

Gef.: 69,10 7,60 6,20 7,90

Beispiel 192

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-tert.butyl-piperidino)-benzo-  
5 ylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester analog Beispiel 166.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C.

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,33 Cl 8,00

Gef.: 67,93 7,21 6,50 8,20

10 Beispiel 193

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\sqrt{4,6}$ undecan-8-yl)-benzoyl-  
amino)-äthylbenzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\sqrt{4,6}$ undecan-  
8-yl)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester  
15 analog Beispiel 165.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 64,12 H 6,42 N 5,75 Cl 7,28

Gef.: 64,40 6,31 6,01 7,62

20 Beispiel 194

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\sqrt{4,6}$ undecan-8-yl)-benzoyl-  
amino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro $\sqrt{4,6}$ -  
undecan-8-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch  
25 alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185°C.

Ber.: C 62,81 H 5,93 N 6,10 Cl 7,72

Gef.: 63,02 6,05 6,11 7,98

Beispiel 1954- $\sqrt{2}$ -(2-Diallylamino-5-chlor-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 2-Diallylamino-5-chlor-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 67,52 H 6,29 N 6,55

Gef.: 67,64 6,38 6,56

10 Beispiel 1964- $\sqrt{2}$ -(2-Diallylamino-5-chlor-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-Diallylamino-5-chlor-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

15 Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $130^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 66,24 H 5,81 N 7,02

Gef.: 66,50 5,83 6,92

Beispiel 19720 4- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 66,12 H 7,13 N 11,01

Gef.: 66,13 7,09 11,05

Beispiel 1984- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog

5 Beispiel 166.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 208°C,

Ber.: C 64,98 H 6,71 N 11,65

Gef.: 64,40 6,72 11,03

10 Beispiel 1994- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
äthylester

1,4 g (2,8 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-äthylester werden in 100 ml Äthanol gelöst

15 und bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar mit  
10%iger Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Nach Abfil-  
trieren des Katalysators und Abdestillieren des Methanols er-  
hält man beim Kristallisieren aus Aceton 0,8 g (60 % der Theorie)  
vom Schmelzpunkt 172°C.

20 Ber.: C 70,26 H 8,00 N 11,70

Gef.: 70,39 8,19 11,72

Beispiel 2004- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
hydrochlorid

25 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Amino-2,4-dipiperidino-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog  
Beispiel 166.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 271°C.

Ber.:	C	64,11	H	7,24	N	11,50	Cl	7,27
-------	---	-------	---	------	---	-------	----	------

Gef.:		64,40		7,27		11,33		7,50
-------	--	-------	--	------	--	-------	--	------

#### 5 Beispiel 201

4- $\overline{2}$ -(2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlor-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlor-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog

#### 10 Beispiel 165.

Ausbeute: 0,85 g (34 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	70,36	H	7,13	N	5,66	Cl	7,16
-------	---	-------	---	------	---	------	----	------

Gef.:		70,05		7,08		5,46		7,07
-------	--	-------	--	------	--	------	--	------

#### 15 Beispiel 202

4- $\overline{2}$ -(2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlor-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(2-(N-Adamantyl-(1)-N-methyl-amino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische

#### 20 Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 0,33 g (64 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 207°C.

Ber.:	C	69,44	H	6,69	N	6,00	Cl	7,59
-------	---	-------	---	------	---	------	----	------

Gef.:		69,13		6,44		6,02		7,93
-------	--	-------	--	------	--	------	--	------

Beispiel 203

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoe-  
5 säure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Bei-  
spiel 165.

Ausbeute: 4,7 g (88 % der Theorie)

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	66,90	H	6,10	N	6,78	Cl	8,59
10 Gef.:		67,60		6,21		7,02		8,54

Beispiel 204

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-benzoylamino)-  
äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridino)-  
15 benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Hy-  
drolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 2,27 g (73,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt:  $181-182^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	65,54	H	5,50	N	7,28	Cl	9,21
20 Gef.:		65,50		5,49		7,32		9,12

Beispiel 205

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-isobutyl-N-propyl-amino)-benzoylamino)-äthyl/-  
benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(N-isobutyl-N-propyl-amino)-benzoesäure  
25 und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 5,8 g (86,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	67,48	H	7,47	N	6,30	Cl	7,97
Gef.:		67,70		7,63		6,26		7,96

Beispiel 206

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(N-isobutyl-N-propyl-amino)-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ -benzoesäure

---

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(N-isobutyl-N-propyl-amino)-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ benzoesäure-äthylester durch alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 2,7 g (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 128°C.

Ber.:	C	66,25	H	7,01	N	6,72	Cl	8,50
10 Gef.:		66,60		7,08		6,66		8,64

Beispiel 207

4- $\overline{2}$ -(2-N,N-Diäthylamino-3-methyl-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ benzoesäure-methylester

---

Hergestellt aus 2-N,N-Diäthylamino-3-methyl-benzoesäure und 15 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	71,71	H	7,66	N	7,61
Gef.:		71,71		7,83		7,55

20 Beispiel 208

4- $\overline{2}$ -(2-N,N-Diäthylamino-3-methyl-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ benzoesäure

---

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(2-N,N-Diäthylamino-3-methyl-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ benzoesäure-methylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 63,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150-152°C.

Ber.:	C	71,15	H	7,39	N	7,91
Gef.:		71,01		7,38		8,13

Beispiel 209

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-(2-furoyl)-piperazino)-benzoylamino)-äthyl/-  
benzoesäure-methylester

---

Hergestellt analog Beispiel 165 aus 5-Chlor-2-(4-(2-furoyl)-  
5 piperazino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-  
methylester.

Ausbeute: 88,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 93-95°C.

Ber.:	C	62,97	H	5,28	N	8,47	Cl	7,15
10 Gef.:		62,88		5,30		8,36		7,32

Beispiel 210

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-(2-furoyl)-piperazino)-benzoylamino)-äthyl/-  
benzoesäure

---

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-(2-furoyl)-piperazino)-  
15 benzoylamino)-äthyl/-benzoesäure-methylester durch alkalische  
Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 26,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 187-188°C.

Ber.:	C	62,31	H	5,02	N	8,72	Cl	7,36
20 Gef.:		62,08		4,95		8,56		7,61

Beispiel 211

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-äthyl/-benzoesäure-  
äthylester

---

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzoesäure  
25 und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 93-95°C.

Ber.:	C	69,25	H	6,03	N	6,21	Cl	7,86
Gef.:		69,50		6,35		6,31		7,90

Beispiel 212

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

---

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(N-methyl-N-benzylamino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 64,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 127-128°C.

Ber.:	C	68,16	H	5,48	N	6,62	Cl	8,38
10 Gef.:		68,01		5,59		6,81		8,54

Beispiel 213

4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-Äthoxycarbonyl-piperazino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

---

Hergestellt aus 2-(4-Äthoxycarbonyl-piperazino)-5-chlor-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 71,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	61,53	H	6,20	N	8,61	Cl	7,26
20 Gef.:		61,78		6,30		8,23		7,21

Beispiel 214

4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-Äthoxycarbonyl-piperazino)-5-chlor-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

---

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-(4-Äthoxycarbonyl-piperazino)-5-chlor-benzoylamino)äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 168-170°C.

Ber.: C 60,06 H 5,70 N 9,14 Cl 7,71

Gef.: 59,93 5,91 9,20 7,97

#### 5 Beispiel 215

4- $\sqrt{2}$ -(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 6-Äthyl-1-(5-brom-pentyl)-4H-3,1-benzoxazin-2,4-(1H)-dion und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester

10 analog Beispiel 217.

Ausbeute: 55,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 73,50 H 7,90 N 6,86

Gef.: 73,26 7,88 6,97

#### 15 Beispiel 216

4- $\sqrt{2}$ -(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

20 Ausbeute: 84,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 177°C.

Ber.: C 72,60 H 7,42 N 7,36

Gef.: 72,59 7,28 7,16

#### Beispiel 217

25 4- $\sqrt{2}$ -(5-Methyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

10,6 g (32,5 mMol) 1-(5-Brom-pentyl)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-2,4-(1H)-dion  $\sqrt{}$ hergestellt aus 1,5-Dibrompentan und 6-Methyl-4H-

3,1-benzoxazin-2,4-(1H)-dion $\overline{7}$  werden in 100 ml absolutem Dioxan mit 19,3 g (0,1 Mol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester und 13 g N-Äthyl-diisopropylamin 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die getrockneten Chloroformextrakte werden eingeeengt und an Kieselgel mit Toluol/Essigester 10:1 als Fließmittel chromatographiert.

Ausbeute: 6,85 g (53,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

10 Ber.:	C	73,07	H	7,66	N	7,10
Gef.:		72,62		7,15		7,12

#### Beispiel 218

4- $\overline{2}$ -(5-Methyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Methyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $199-200^{\circ}\text{C}$ .

20 Ber.:	C	72,11	H	7,15	N	7,64
Gef.:		72,10		6,95		7,70

#### Beispiel 219

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(4-p-chlorphenyl-piperazino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-p-chlorphenyl-piperazino)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 64,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $153-155^{\circ}\text{C}$ .

30 Ber.:	C	63,88	H	5,55	N	7,98	Cl	13,47
Gef.:		63,77		5,47		7,93		13,40

Beispiel 2204- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoessäure-äthylester

Hergestellt aus 2-Piperidino-nicotinsäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoessäure-äthylester analog Beispiel 165.

5 Ausbeute: 70,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 56-58°C.

Ber.: C 69,27 H 7,13 N 11,02

Gef.: 69,23 7,14 11,55

Beispiel 22110 4- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoessäure

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoessäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 54,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 153-155°C.

15 Ber.: C 67,97 H 6,56 N 11,89

Gef.: 68,23 6,39 11,60

Beispiel 2224- $\sqrt{2}$ -(2-Octamethylenimino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoessäure-methylester

20 Hergestellt analog Beispiel 165 aus 2-Octamethylenimino-nicotinsäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoessäure-methylester.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 69,84 H 7,39 N 10,63

25 Gef.: 70,02 7,51 10,42

Beispiel 2234- $\sqrt{2}$ -(2-Octamethylenimino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoessäure

Hergestellt durch alkalische Verseifung von 4- $\sqrt{2}$ -(2-Octamethylenimino-nicotinoylamino)-äthyl/benzoessäure-methylester analog

Beispiel 166.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 179-181°C.

Ber.:	C	69,84	H	7,39	N	10,63
5 Gef.:		70,02		7,51		10,42

Beispiel 224

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-(4-methyl-piperazino)-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-methylester

---

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(4-methyl-piperazino)-benzoesäure-  
10 hydrochlorid und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: &lt; 20°C.

Ber.:	C	63,53	H	6,30	N	10,11	Cl	8,52
15 Gef.:		63,62		6,05		10,23		8,28

Beispiel 225

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-propyl/benzoesäure-äthylester

---

Hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoesäure und 4-(2-Amino-  
20 2-methyl-propyl)-benzoesäure-äthylester-hydrochlorid (Schmelzpunkt: 199°C) analog Beispiel 165.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

Schmelzpunkt: &lt; 20°C.

Ber.:	C	67,78	H	7,05	N	6,32	Cl	8,00
25 Gef.:		67,75		6,91		6,05		7,87

Beispiel 226

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-methyl-propyl/benzoesäure

---

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-2-  
30 methylpropyl/benzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 208°C.

Ber.: C 66,58 H 6,56 N 6,75 Cl 8,55

Gef.: 66,90 6,71 6,50 8,52

#### 5 Beispiel 227

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-yl)-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthyl-

10 ester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 69,44 H 6,68 N 5,99 Cl 7,59

Gef.: 69,62 6,72 6,10 7,72

#### 15 Beispiel 228

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-hydrochlorid

Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-yl)-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch

20 alkalische Hydrolyse analog Beispiel 166.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220°C.

Ber.: GC 63,15 H 5,93 N 5,89 Cl 14,93

Gef.: 63,45 6,09 6,02 15,90

#### 25 Beispiel 229

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure und

4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	67,78	H	7,05	N	6,32	Cl	8,00
5 Gef.:		67,96		7,21		6,54		8,20

### Beispiel 230

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
säure-äthylester

Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-  
10 äthyl/benzoesäure und absolutem Äthanol mit stöchiometrischen  
Mengen Thionylchlorid.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	68,33	H	7,27	N	6,13	Cl	7,75
15 Gef.:		68,21		7,40		6,20		7,62

### Beispiel 231

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
säure-cyclohexylester

3 g (7 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-  
20 äthyl/benzoesäure werden in 30 ml absolutem Pyridin mit 1,2 g  
(7,4 mMol) Carbonyldiimidazol bei Raumtemperatur in das Imid-  
azolid überführt. Nach Zugabe von 1,48 g (14,8 mMol) Cyclohexa-  
nol wird 2 bis 3 Stunden auf Siedetemperatur erhitzt. Nach Ab-  
destillieren der Lösungsmittel wird das Rohprodukt chromato-  
25 graphisch über eine Kieselgelsäule mit Toluol-Essigsäureäthyl-  
ester als Fließmittel gereinigt.

Ausbeute: 2,7 g (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt:  $88^{\circ}\text{C}$ .

Ber.:	C	70,50	H	7,70	N	5,48	Cl	6,93
30 Gef.:		70,60		8,23		5,26		6,69

Beispiel 2324- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
säure-tert.butylester

4,3 g (0,01 Mol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-  
 5 äthyl/benzoesäure werden in 150 ml Essigsäure-tert.butylester  
 suspendiert, mit 1,43 g (0,011 Mol) 70%iger Perchlorsäure ver-  
 setzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktions-  
 gemisch wird in 500 ml Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-  
 lösung wird sorgfältig mit Wasser ausgeschüttelt. Das aus der  
 10 Chloroformphase nach Trocknung über Natriumsulfat gewonnene Roh-  
 produkt wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol-Essigsäureäthyl-  
 ester als Fließmittel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3 g (62 % der Theorie),

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

15	Ber.:	C	69,33	H	7,68	N	5,77	Cl	7,30
	Gef.:		69,64		7,78		5,78		7,40

Analog den Beispielen 229 bis 231 werden folgende Verbindungen  
 hergestellt:

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
 20 säure-propylester

Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
 säure-isopropylester

Ausbeute: 84 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

25 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
 säure-butylester

Ausbeute: 90 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoe-  
 säure-isobutylester

30 Ausbeute: 74 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-hexylester

Ausbeute: 63 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-benzylester

Ausbeute: 83 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

### Beispiel 233

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzylalkohol

- 10 4,57 g (0,01 Mol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester werden in 100 ml absolutem Äther gelöst und zu einer Suspension von 0,72 g (0,011 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml absolutem Äther zugefügt und eine Stunde auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Erkalten werden
- 15 15 ml Wasser vorsichtig zugesetzt. Nach Filtration wird die Ätherphase über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigsäureäthylester = 1:1 als Fließmittel gereinigt.

Ausbeute: 3,5 g (84 % der Theorie),

- 20 Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 69,46 H 7,52 N 6,75 Cl 8,54

Gef.: 69,32 7,58 6,75 8,80

### Beispiel 234

- 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzylmalonsäure-diäthylester

- 2,58 g (5,5 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzylchlorid-hydrochlorid (hergestellt aus 2,3 g (5,5 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzylalkohol und Thionylchlorid in Chloroform) werden in
- 30 25 ml absolutem Äthanol gelöst und zu einer Lösung von 3,2 g

(20 mMol) Malonsäurediäthylester und 20 mMol Natriumäthylat in absolutem Äthanol getropft. Anschließend erhitzt man 4 Stunden zum Rückfluß, engt dann ein, säuert mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Einengen der Extrakte 5 wird an Kieselgel mit Toluol/Essigester = 10:1 säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1,7 g (60,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 80-82°C.

Ber.:	C	66,83	H	7,42	N	6,36	Cl	5,03
10 Gef.:		66,83		7,51		6,62		5,07

#### Beispiel 235

##### /2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzol

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure und 2-Phenyl-äthylamin analog Beispiel 165.

15 Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 66°C.

Ber.:	C	71,76	H	7,59	N	7,17	Cl	9,39
Gef.:		72,00		7,65		7,27		9,21

#### Beispiel 236

##### 20 4-/2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/acetophenon

2 g (15 mMol) Aluminiumchlorid werden in 10 ml Dichloräthan unter Kühlung mit 0,6 g (7,6 mMol) Acetylchlorid versetzt. Nach anschließender Zugabe von 1 g (2,92 mMol) /2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl/benzol wird 3 Stunden bei 40-45°C ge- 25 rührt. Dann wird eingengt und der Rückstand mit eiskalter verdünnter Salzsäure zersetzt. Nach Extraktion mit Chloroform und Trocknung der Extrakte über Natriumsulfat wird eingedampft und zur Reinigung an Kieselgel im Fließmittel Chloroform/Essigester = 10:1 chromatographiert.

Ausbeute: 0,42 g (37,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 61-63°C.

Ber.:	C	68,65	H	6,55	N	7,28	Cl	9,01
Gef.:		68,73		6,76		7,33		9,16

### 5 Beispiel 237

4-[2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]acetophenon-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 236 durch Umsetzung von [2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]benzol mit Acetylchlorid  
10 in Gegenwart von Aluminiumchlorid.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C.

Ber.:	C	64,79	H	6,96	N	6,04	Cl	15,30
Gef.:		64,91		7,05		5,98		15,11

### 15 Beispiel 238

4-[2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]phenyllessigsäure

4,86 g (10 mmol) 4-[2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]-phenyl-thioessigsäure-morpholid (Schmelzpunkt: < 20°C, herstellt aus 4-[2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]-  
20 acetophenon durch Willgerödt-Reaktion mit Schwefel und Morpholin) werden in 50 ml Äthanol mit 2 g (50 mmol) Natriumhydroxid 2 Tage gekocht. Dann wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird anschließend angesäuert, der gebildete Niederschlag abgesaugt und aus Aceto-  
25 nitril umkristallisiert.

Ausbeute: 0,96 g (24 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 151°C.

Ber.:	C	65,91	H	6,28	N	6,99	Cl	8,84
Gef.:		65,61		6,34		7,18		8,77

Beispiel 2394- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzaldehyd

- Zu einer im Bad von 160-170°C gerührten Suspension von 0,35 g  
 5 feingepulvertem wasserfreiem Natriumcarbonat in 3,5 ml Äthylen-  
 glykol gibt man 0,35 g (0,59 mmol) N<sup>1</sup>-4-(2-(5-Chlor-2-octa-  
 methylenimino-benzoylamino)-äthyl)-benzoyl-N<sup>2</sup>-tosyl-hydrazin  
 vom Schmelzpunkt 153-158°C, hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-  
 octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure und Tosylhy-  
 10 drazin mit Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran. Nach 1,5 Mi-  
 nuten (Gasentwicklung beendet) entfernt man das Heizbad und  
 versetzt einige Minuten später mit viel Eis. Man extrahiert  
 zweimal mit Äther, trocknet und filtriert die vereinigten Ex-  
 trakte und dampft sie im Vakuum ein. Das erhaltene hellgelbe  
 15 harzige Öl reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel  
 mit dem Laufmittel Chloroform/Aceton = 20:1.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: Molpeak m/e = 412/414 (1 Cl)

20 Gef.: Molpeak m/e = 412/414 (1 Cl)

Schmelzpunkt des Hydrochlorids x 0,5 H<sub>2</sub>O: 156°C.

Ber.: C 62,88 H 6,82 N 6,11 Cl 15,46

Gef.: 62,85 7,11 6,05 15,43

Beispiel 240

- 25 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzalde-  
 hyd

- Man schüttelt die Lösung von 0,50 g (1,2 mmol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-  
 octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzylalkohol in 75 ml  
 absolutem Aceton mit 7,5 g aktivem Mangandioxid  
 30 zwei Stunden bei Raumtemperatur, filtriert über eine Celite-  
 Schicht auf einer G4-Fritte und dampft das Filtrat im Vakuum  
 ein. Das erhaltene bräunliche zähe Öl reinigt man durch Säulen-  
 chromatographie an Kieselgel (Chloroform/Aceton = 20:1).

Ausbeute: 5 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: Molpeak m/e = 412/414 (1 Cl)

Gef.: Molpeak m/e = 412/414 (1 Cl)

#### 5 Beispiel 241

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ -benzaldehyd-diäthylacetal

Eine Mischung von 0,23 g (0,56 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ -benzaldehyd, 0,20 ml (1,2 mMol)

10 Orthoameisensäure-triäthylester, 0,02 g Ammoniumchlorid und 0,2 ml wasserfreiem Äthanol erhitzt man 30 Minuten bei  $90^{\circ}\text{C}$ .

Nach Abkühlen gießt man in 2N-Ammoniak ein und extrahiert mit Äther. Den über Natriumsulfat getrockneten Extrakt dampft man im Vakuum ein und reinigt den Eindampfrückstand durch Säulen-

15 chromatographie an Kieselgel (Toluol/Aceton = 10:1).

Ausbeute: 23 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: Molpeak m/e = 486/488

Gef.: Molpeak m/e = 486/488

#### 20 Beispiel 242

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ -zimtsäure

1 g (2,4 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\sqrt{7}$ -benzaldehyd und 1 g (10 mMol) Malonsäure werden in 10 ml absolutem Pyridin nach Zusatz von 0,5 ml Piperidin eine Stunde

25 auf  $100^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Dann gibt man auf Eis/verdünnte Salzsäure und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit Toluol/Essigester = 1:1 als Fließmittel chromatographiert.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 90°C.

Ber.: C 68,63 H 6,87 N 6,16 Cl 7,79

Gef.: 68,69 6,82 6,10 7,83

#### 5 Beispiel 243

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoylessigsäure-äthylester

Hergestellt durch Friedel-Crafts-Acylierung von  $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzol mit Malonsäureäthylester-  
10 chlorid analog Beispiel 236.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: m/e 456/458 (1 Cl)

Gef.: m/e 456/458 (1 Cl)

#### 15 Beispiel 244

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylnitrobenzol

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Aminoäthyl)-nitrobenzol analog Beispiel 165.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 102°C.

Ber.: C 64,25 H 6,56 N 9,77 Cl 8,24

Gef.: 64,45 6,57 9,73 8,24

#### Beispiel 245

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylanilin

25 Hergestellt aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylnitrobenzol durch Reduktion mit Zinn-(II)-chlorid in Salzsäure.

Ausbeute: 74 % der der Theorie,

Schmelzpunkt: 87°C.

Ber.:	C	69,07	H	7,56	N	10,50	Cl	8,86
Gef.:		69,10		7,77		10,61		9,10

#### 5 Beispiel 246

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ toluol-hydrochlorid

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-toluol analog Beispiel 165.

10 Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167-171°C.

Ber.:	C	66,20	H	7,41	N	6,44	Cl	16,29
Gef.:		66,78		7,39		6,87		15,90

#### Beispiel 247

15 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ chlorbenzol

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-chlorbenzol analog Beispiel 165.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: 58°C.

Ber.:	C	65,87	H	6,73	N	6,68
Gef.:		65,99		6,55		6,51

#### Beispiel 248

25 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ benzoesäurenitril

4,36 g (0,01 Mol) 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ anilin werden in 3,8 ml konzentrierter Salzsäure

gelöst, mit 28 ml Wasser verdünnt und bei 0°C mit einer Lösung von 0,76 g (0,011 Mol) Natriumnitrit in 3 ml Wasser bei tropfenweiser Zugabe diazotiert. Nach halbstündigem Nachrühren wird mit Natriumcarbonat pH 6 eingestellt. Diese Diazoniumsalz-

5 lösung wird zu einer frisch bereiteten Lösung von Trinatrium-tetracyano-kupfer-(I)-Komplex bei 0°C zugetropft.

[Diese Komplexlösung wird aus 3,2 g (0,0128 Mol) Kupfersulfat x 5 H<sub>2</sub>O und 0,87 g Natriumchlorid gelöst in 10 ml Wasser hergestellt. Nach Reduktion zum Kupfer-(I)-chlorid mit einer Lösung

10 von 0,66 g Natriumhydrogensulfat und 0,44 g Natriumhydroxyd in 5 ml Wasser wird das gewaschene Kupfer-(I)-chlorid zu einer Lösung von 1,7 g Natriumcyanid in 30 ml Wasser zugesetzt].

Nach abgeschlossener Stickstoffentwicklung wird das Reaktionsgemisch eine Stunde auf 70°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird

15 bei pH 8 mit Chloroform extrahiert. Das aus den Chloroformextrakten erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (Fließmittel: Toluol/Äthylacetat = 8:2).

Ausbeute: 38 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 102°C.

20 Ber.: C 70,31 H 6,88 N 10,25 Cl 8,64  
Gef.: 70,50 6,59 10,45 8,92

#### Beispiel 249

4-[2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]ortho-benzoesäure-äthylester

---

25 Äquimolare Mengen von 4-[2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäurenitril und absolutes Äthanol werden in Äther mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Tage bei 4°C stehengelassen, wobei sich der Iminoäther als Hydrochlorid teils ölig teils kristallin abscheidet. Nach Abde-

30 kantieren des Lösungsmittels, Nachwaschen mit Äther wird ein Überschuß von absolutem Äthanol bei 4°C zugesetzt und das Reaktionsgemisch 2 Tage bei dieser Temperatur belassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt über eine

Kieselgelsäule mit Toluol als Fließmittel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

5	Ber.:	C	67,84	H	8,16	N	5,27	Cl	6,67
	Gef.:		67,60		8,05		5,14		6,43

#### Beispiel 250

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-morpholid

- 10 2 g (4,7 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure werden in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur durch Zugabe von 0,83 g (5,1 mMol) Carbonyldiimidazol quantitativ in das Imidazolid überführt. Nach Zusatz von 0,41 g Morpholin wird 6 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt. Anschließend wird Pyridin abdestilliert und der Eindampfrückstand über eine Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Toluol/Essigsäureäthylester = 6:4 chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1,8 g (76,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

20	Ber.:	C	67,52	H	7,29	N	8,44
	Gef.:		67,01		7,35		8,17

#### Beispiel 251

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-piperidid

- 25 2 g (4,7 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure werden in 30 ml absolutem Toluol suspendiert und mit 0,65 ml Triäthylamin in das Salz überführt. Nach Abkühlung auf  $-10^{\circ}\text{C}$  werden 0,5 g (4,7 mMol) Chlorameisensäureäthylester zugesetzt und 30 Minuten nachgerührt. Zu dem gemischten Anhydrid werden 0,4 g (4,7 mMol) Piperidin zugesetzt.
- 30

Nach 2 Stunden werden die Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Essigsäureäthylester chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2 g (86 % der Theorie)

5 Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 70,21 H 7,72 N 8,47

Gef.: 70,42 7,83 8,51

Analog den Beispielen 250 und 251 werden folgende Verbindungen hergestellt:

10 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäureamid

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $122^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 67,35 H 7,07 N 9,82

Gef.: 67,95 7,48 9,78

15 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-dipropylamid

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 70,35 H 8,27 N 8,21

Gef.: 69,95 8,04 7,94

20 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-diallylamid

Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 70,90 H 7,54 N 8,27

Gef.: 70,23 7,30 7,98

25 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure-thiomorpholid

Ausbeute: 70 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 65,41 H 7,06 N 8,17

Gef.: 65,54 7,14 7,93

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-N-methyl-piperazid

Ausbeute: 75 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 68,15 H 7,69 N 10,96

5 Gef.: 68,23 7,73 11,08

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-N-äthyl-N-cyclohexylamid

Ausbeute: 58 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 71,42 H 8,24 N 7,81

10 Gef.: 71,60 8,30 7,57

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-isopropylamid

Ausbeute: 54 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $171^{\circ}\text{C}$

Ber.: C 68,99 H 7,72 N 8,94

15 Gef.: 69,34 7,52 8,74

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-butylamid

Ausbeute: 53 % der Theorie, Schmelzpunkt:  $163^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 69,47 H 7,91 N 8,68

20 Gef.: 69,53 7,95 8,72

### Beispiel 252

$\text{N}^1$ -(1-(4-Äthoxycarbonyl-phenyl)-äthyl)- $\text{N}^2$ -(5-chlor-2-piperidino-benzoyl)-hydrazin

25 Man versetzt 2,4 g (10 mmol) 5-Chlor-2-piperidino-benzoesäure in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 1,62 g (10 mmol) N,N-Carbonyldiimidazol, rührt 5 Minuten bei  $20^{\circ}\text{C}$  und 45 Minuten unter Rückfluß. Zu der abgekühlten Lösung gibt man bei  $20^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von 2,08 g (10 mmol) 4-(1-Hydrazin-äthyl)-benzoesäure-äthylester  $\sqrt{\text{frisch}}$  hergestellt aus der entsprechenden Menge

4-(1-Hydrazino-äthyl)-benzoesäure-äthylester-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 98-100°C durch Versetzen mit der stöchiometrischen Menge wässriger Natronlauge unter Eiskühlung, Extraktion mit Chloroform und Eindampfen des getrockneten Chloroform-Extraktes 5 bei 30°C im Vakuum in 9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur dampft man im Vakuum ein und verteilt zwischen Wasser und Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Extrakte trocknet und filtriert man und dampft sie im Vakuum ein. Den rotbraunen öligen Eindampfrückstand reinigt 10 man durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Aceton = 8/1).

Ausbeute: 41,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C (hellgelbes Öl).

Ber.: Molpeak m/e = 429/431 (1 Cl)

15 Gef.: Molpeak m/e = 429/431 (1 Cl)

#### Beispiel 253

N<sup>1</sup>-(1-(4-Äthoxycarbonyl-phenyl)-äthyl)-N<sup>2</sup>-(5-chlor-2-dimethyl-amino-benzoyl)-hydrazin

Hergestellt aus 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoesäure, Carbonyl-20 diimidazol und 4-(1-Hydrazino-äthyl)-benzoesäure-äthylester in wasserfreiem Tetrahydrofuran analog Beispiel 252.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: Molpeak m/e = 389/391 (1 Cl)

25 Gef.: Molpeak m/e = 389/391 (1 Cl)

#### Beispiel 254

N<sup>1</sup>-(1-(4-Carboxyphenyl)-äthyl)-N<sup>2</sup>-(5-chlor-2-piperidino-benzoyl)-hydrazin

Man rührt 1,8 g (4,2 mmol) N<sup>1</sup>-(1-(4-Äthoxycarbonyl-phenyl)-äthyl)-N<sup>2</sup>-(5-chlor-2-piperidino-benzoyl)-hydrazin und 0,20 g

(5 mmol) Natriumhydroxid in 8 ml Äthanol und 8 ml Wasser 5 Stunden bei 60°C. Nach Abdampfen des Äthanol im Vakuum wird mit 2N Salzsäure auf pH 6 eingestellt und mit Äthylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigten Extrakte wäscht man mit Wasser, 5 trocknet sie über Natriumsulfat, filtriert sie und dampft im Vakuum ein. Den festen Eindampfrückstand kristallisiert man aus Methanol um.

Ausbeute: 45,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 212-215°C.

10 Ber.:	C	62,76	H	6,02	N	10,45
Gef.:		62,90		6,07		10,44

#### Beispiel 255

N<sup>1</sup>-(1-(4-Carboxyphenyl)-äthyl)-N<sup>2</sup>-(5-chlor-2-dimethylamino-benzoyl)-hydrazin

15 Hergestellt aus N<sup>1</sup>-(1-(4-Äthoxycarbonyl-phenyl)-äthyl)-N<sup>2</sup>-(5-chlor-2-dimethylamino-benzoyl)-hydrazin durch Verseifung mit Natriumhydroxid analog Beispiel 254.

Ausbeute: 34,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210-212°C.

20 Ber.:	C	59,75	H	5,57	N	11,61
Gef.:		59,32		5,60		11,41

#### Beispiel 256

4-[1-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy)-äthyl]benzoesäure-methylester

25 Man rührt 2 g (7,1 mmol) 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure und 1,2 g (7,4 mmol) Carbonyldiimidazol in 10 ml wasserfreiem Pyridin 40 Minuten bei 20°C. Dann gibt man 1,4 g (7,2 mmol) 4-(1-Aminoxy-äthyl)-benzoesäure-methylester [frisch hergestellt analog Beispiel 252 aus 4-(1-Aminoxy-äthyl)-benzoesäure-methylester-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 158-160°C] hin-

zu und rührt über Nacht bei 100°C. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Eindampfrückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Essigester = 9:1).

Ausbeute: 41 % der Theorie,

5 Schmelzpunkt: < 20°C.

#### Beispiel 257

3-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy-methyl)-benzoesäure-methylester

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure, Carbo-  
10 nyl-diimidazol und 4-(Aminoxymethyl)-benzoesäure-methylester  
/frisch hergestellt aus dem Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 252-  
255°C/ in wasserfreiem Pyridin analog Beispiel 256.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

15 Ber.: Molpeak m/e = 444/446 (1 Cl)

Gef.: Molpeak m/e = 444/446 (1 Cl)

#### Beispiel 258

3-[1-(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylaminoxy)-äthyl]benzoesäure-methylester

20 Hergestellt aus 5-Chlor-2-dimethylamino-benzoesäure, Carbonyldiimidazol und 4-(1-Aminoxy-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 256 aber in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 20°C und 16 Stunden Reaktionszeit.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: < 20°C.

Beispiel 259

4-1-(5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylaminoxy)-  
äthylbenzoesäure-methylester

---

Hergestellt aus 5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoesäure, Carbonyldiimidazol und 4-(1-Aminoxy-äthyl)-benzoesäure-methylester analog Beispiel 256.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Beispiel 260

10 4-1-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoesäure-methylester

---

Man rührt 7,55 g (25,8 mMol) 5-Chlor-2-piperidino-benzhydroxamsäure-Kaliumsalz (Schmelzpunkt:  $153^{\circ}\text{C}$  (Zers.)) und 6,30 g 4-(1-Brom-äthyl)-benzoesäure-methylester in 20 ml Dimethylformamid  
15 18 Stunden bei  $20^{\circ}\text{C}$ , versetzt dann mit der dreifachen Menge Wasser und extrahiert mit Äther. Den getrockneten und filtrierten Äther-Extrakt dampft man im Vakuum ein. Den Eindampfrückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Äthylacetat = 1/1).

20 Ausbeute: 69,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 63,37 H 6,04 Cl 8,50 N 6,72

Gef.: 63,54 6,17 8,49 6,63

Beispiel 261

25 4-(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylaminoxy-methyl)-benzoesäure

Zu 4,8 g (19 mMol) 5-Chlor-2-dimethylamino-benzhydroxamsäure-Kaliumsalz (Schmelzpunkt:  $140^{\circ}\text{C}$  (Zers.)) und 1,06 g (19 mMol) Kaliumhydroxid in 50 ml Äthanol/Wasser (1/1) gibt man 4,2 g

(19 mmol) 4-Brommethyl-benzoesäure und erhitzt 6 Stunden auf Rückfluß. Man dampft im Vakuum ein und löst den Eindampfrückstand in Wasser unter Zusatz von Kalilauge. Nach Extraktion mit Äthylacetat stellt man die wässrige Phase auf pH 7 und extrahiert erneut mit Äthylacetat. Diesen Äthylacetat-Extrakt trocknet und filtriert man und dampft ihn im Vakuum ein. Den Eindampfrückstand reinigt man durch zweimalige Säulenchromatographie an Kieselgel (Chloroform/Methanol = 9/1 und 4/1). Die einheitlichen Fraktionen vereinigt man, dampft sie ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen Wasser und Äthylacetat. Aus dem Äthylacetat-Extrakt erhält man durch Eindampfen im Vakuum ein fast farbloses Öl, das beim Verreiben mit Äther kristallisiert.

Ausbeute: 1,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160-161°C.

15	Ber.:	C	58,53	H	4,91	N	8,03
	Gef.:		58,49		5,10		7,88

#### Beispiel 262

#### 4- $\overline{1}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoesäure

Man erhitzt eine Lösung von 6,0 g (14,4 mmol) 4- $\overline{1}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoesäure-methylester und 1,15 g (28,8 mmol) Natriumhydroxid in 100 ml Äthanol 6 Stunden bei 50-60°C. Nach Eindampfen im Vakuum verteilt man zwischen verdünnter Salzsäure und Chloroform. Den getrockneten und filtrierten Chloroform-Extrakt dampft man im Vakuum ein und kristallisiert den Eindampfrückstand aus einem Chloroform/Methanol-Gemisch unter Zusatz von Petroläther um.

Ausbeute: 44,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 201-203°C.

30	Ber.:	C	62,61	H	5,76	Cl	8,80	N	6,96
	Gef.:		62,68		5,67		8,76		6,96

Beispiel 2634- $\overline{1}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{1}$ -(5-Chlor-2-dimethylamino-benzoylaminoxy)-  
 äthylbenzoesäure-methylester durch Verseifen mit Natriumhy-  
 5 droxid in Äthanol/Wasser analog Beispiel 252; es wurde jedoch mit  
 Äthylacetat extrahiert und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 65,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202-205°C.

Ber.:	C	59,58	H	5,28	Cl	9,77	N	7,72
10 Gef.:		59,70		5,34		10,00		7,90

Beispiel 2644- $\overline{1}$ -(5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylaminoxy)-  
 äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{1}$ -(5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)-  
 15 benzoylaminoxy)-äthylbenzoesäure-methylester durch Verseifen mit  
 Natriumhydroxid in Äthanol/Wasser analog Beispiel 252.

Ausbeute: 63,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 205-208°C.

Ber.:	C	64,10	H	6,32	Cl	8,23	N	6,50
20 Gef.:		64,40		6,66		8,44		6,50

Beispiel 2654-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy-methyl)-benzoe-  
 säure

Hergestellt aus 4-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy-  
 25 methyl)-benzoesäure-methylester durch Verseifen mit Natriumhy-  
 droxid in Äthanol/Wasser analog Beispiel 252.

Ausbeute: 43,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135-138°C. (aus Äther).

Ber.: C 64,10 H 6,32 Cl 8,23 N 6,50

Gef.: 64,29 6,29 8,33 6,73

### 5 Beispiel 266

4- $\overline{1}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoesäure

Hergestellt aus 4- $\overline{1}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylaminoxy)-äthylbenzoesäure-methylester durch Verseifen mit Natriumhydroxid in Äthanol/Wasser analog Beispiel 252.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 187-190°C.

Ber.: C 64,78 H 6,57 Cl 7,97 N 6,30

Gef.: 64,60 6,58 7,88 6,16

### 15 Beispiel 267

3- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylphenylpropionsäure-äthylester

1,2 g (5 mMol) 5-Chlor-2-piperidino-benzoesäure, 1,5 g (5,8 mMol) 3- $\overline{4}$ -(2-Amino-äthyl)-phenylpropionsäure-äthylester-hydrochlorid und 1,84 g (7 mMol) Triphenylphosphin werden in 30 ml absolutem Acetonitril vorgelegt und nacheinander mit 0,5 ml (5 mMol) Tetrachlorkohlenstoff und 2,45 ml (17,5 mMol) Triäthylamin versetzt. Nachdem man 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hat, wird vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Einingungsrückstand wird an Kieselgel in Toluol/Essigester = 5:1 säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1,2 g (54,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 67,78 H 7,05 N 6,32 Cl 8,00

30 Gef.: 67,33 6,91 6,18 8,09

Beispiel 268

3- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ phenyl $\overline{7}$ propionsäure

---

Hergestellt durch alkalische Verseifung von 3- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ phenyl $\overline{7}$ propionsäure-äthylester analog Beispiel 166.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 139°C.

Ber.:	C	66,57	H	6,56	N	6,75	Cl	8,54
10 Gef.:		66,51		6,62		6,60		8,40

Beispiel 269

3- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ phenyl $\overline{7}$ propionsäure-äthylester

---

Hergestellt aus 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure und 3- $\overline{4}$ -(2-Amino-äthyl)-phenyl $\overline{7}$ propionsäure-äthylester-hydrochlorid analog Beispiel 267.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.:	C	69,33	H	7,69	N	5,78	Cl	7,31
20 Gef.:		69,22		7,59		5,66		7,26

Beispiel 270

3- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ phenyl $\overline{7}$ propionsäure

---

Hergestellt aus 3- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl $\overline{7}$ phenyl $\overline{7}$ propionsäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 92-94°C.

Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13 Cl 7,76

Gef.: 68,54 7,38 6,28 7,81

#### 5 Beispiel 271

4- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidino-5-propyl-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
äthylester

Hergestellt aus 1-(5-Brom-pentyl)-6-propyl-4H-3,1-benzoxazin-  
2,4-(1H)-dion und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester ana-  
10 log Beispiel 217.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 73,90 H 8,11 N 6,63

Gef.: 73,45 7,92 6,42

#### 15 Beispiel 272

4- $\sqrt{2}$ -(5-Butyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-  
äthylester

Hergestellt aus 6-Butyl-1-(5-brom-pentyl)-4H-3,1-benzoxazin-  
2,4-(1H)-dion und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester ana-  
20 log Beispiel 217.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 74,28 H 8,31 N 6,42

Gef.: 73,90 8,05 6,13

Beispiel 2734-[2-(4-Chlor-5-nitro-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester

Hergestellt aus 4-Chlor-5-nitro-2-piperidino-benzoesäure und  
 5 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 60,06 H 5,70 N 9,13 Cl 7,70

Gef.: 60,20 5,78 9,25 7,85

10 Beispiel 2744-[2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure

Ein Gemisch von 0,45 g (1 mMol) 4-[2-(5-Chlor-2-octamethylen-  
 imino-benzoylamino)-äthyl]benzaldehyd-hydrochlorid, 5 ml 0,5 N-  
 15 Natronlauge und 0,30 g (1,3 mMol) Silberoxid erhitzt man unter  
 starkem Rühren 45 Minuten auf dem Dampfbad. Nach Erkalten säuert  
 man mit 2N-Schwefelsäure an und extrahiert mit Äther. Die or-  
 ganische Phase trocknet, filtriert man und dampft sie im Vakuum  
 ein. Den Eindampfrückstand reinigt man durch Säulenchromato-  
 20 graphie an Kieselgel (Chloroform/Methanol = 10/1).

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C.

Beispiel 27525 säure-Natriumsalz

5 g (11,7 mMol) 4-[2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-  
 äthyl]benzoesäure werden in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran ge-  
 löst und mit einer Natriumäthylatlösung, hergestellt aus 0,27 g  
 (11,7 mMol) Natrium und 10 ml Äthanol, versetzt, dabei fällt das

Natriumsalz aus. Nach Zugabe von 80 ml Äther wird eine Stunde nachgerührt, abgesaugt und bei 80°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 4,5 g (85 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt: 290°C

Ber.: C 63,92 H 6,26 N 6,21

Gef.: 63,90 6,35 6,18

#### Beispiel 276

4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-hydrochlorid

---

5 g (11,7 mmol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure werden in 150 ml Aceton heiß gelöst und filtriert. Mit isopropanolischer Salzsäure wird das Hydrochlorid ausgefällt.

15 Ausbeute: 5 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 205°C.

Ber.: C 61,93 H 6,50 N 6,01 Cl 15,23

Gef.: 62,10 6,86 6,24 14,85

#### Beispiel 277

20 4- $\sqrt{2}$ -(5-Äthyl-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

---

Hergestellt aus 5-Äthyl-2-octamethylenimino-benzoesäure und 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Beispiel 165.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: < 20°C.

Ber.: C 74,63 H 8,50 N 6,22

Gef.: 74,41 8,10 6,01

Beispiel 278

4- $\overline{2}$ -(5-Äthyl-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

5 Hergestellt aus 4- $\overline{2}$ -(5-Äthyl-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester durch alkalische Verseifung analog Beispiel 166.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145°C.

10 Ber.: C 73,90 H 8,11 N 6,63  
Gef.: 74,15 8,15 6,42

Beispiel 279

4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

15 5,6 g (0,02 Mol) 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure werden in 50 ml absolutem Toluol mit 2 g (0,02 Mol) Triäthylamin versetzt und bei -5°C mit 2,2 g (0,02 Mol) Chlorameisensäure-äthylester in das gemischte Anhydrid übergeführt. Nach halbstündigem Rühren wird eine 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester-Lösung in 30 ml Chloroform zugesetzt, die aus 4,59 (0,02 Mol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester-hydrochlorid und der äqui-

20 valenten Menge 2 g (0,02 Mol) Triäthylamin hergestellt wurde. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit verdünnter Salzsäure versetzt, die organischen Phasen abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel

25 wird auf einer Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Toluol/Essigsäureäthylester = 9:1 der als Nebenprodukt gebildete 4-(2-Äthoxycarbonylamino-äthyl)-benzoesäure-äthylester abgetrennt.

Ausbeute: 1,6 g (18 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C.

30 Ber.: 68,33 H 7,28 N 6,13  
Gef.: 68,62 7,25 5,90

Beispiel 2804- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzo-  
säure

5,6 g (0,02 Mol) 5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoesäure werden  
 5 in 50 ml absolutem Toluol mit 2 g (0,02 Mol) Triäthylamin ver-  
 setzt und bei  $-5^{\circ}\text{C}$  mit 2,2 g (0,02 Mol) Chlorameisensäure-äthyl-  
 ester in das gemischte Anhydrid übergeführt. Nach halbstündigem  
 Nachrühren wird eine Lösung von 3,3 g (0,02 Mol) 4-(2-Amino-  
 äthyl)-benzoesäure in 20 ml 1 N Natronlauge zugesetzt und bei  
 10 Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Anschließend werden 30 ml  
 Wasser zugesetzt, die organische Phase abgetrennt und nochmals  
 mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Phase wird  
 durch Ansäuern mit 1N Salzsäure auf pH 5,5 die Säure ausgefällt  
 und aus Essigsäureäthylester umkristallisiert.

15 Ausbeute: 1,2 g (14 % der Theorie),

Schmelzpunkt:  $172^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,53

Gef.: 66,92 6,77 6,43

Beispiel 28120 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl/benzoesäure

8,87 g (12,6 mMol) Kupfer-(II)-di- $\overline{5}$ -chlor-2-octamethylenimino-  
 benzoat/dihydrochlorid-Komplex  $\overline{2}$ hergestellt aus 5-Amino-2-octa-  
 methylen-benzoesäure über das Diazoniumsalz mit Kupfer-(I)-  
 chlorid, Schmelzpunkt:  $177-178^{\circ}\text{C}$  werden in 25 ml absolutem  
 25 Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 3 g (25,3 mMol) Thionyl-  
 chlorid tropfenweise versetzt, so daß die Temperatur bei  $20-30^{\circ}\text{C}$   
 bleibt. Nach halbstündigem Nachrühren werden 4,9 g (25,3 mMol)  
 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester, gelöst in 5 ml abso-  
 lutem Pyridin, zugesetzt und 3 Stunden auf  $70^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach  
 30 Abdestillieren des Pyridins wird der Rückstand in einem Gemisch  
 von 50 ml Methanol und 50 ml Dioxan gelöst und nach Zusatz von  
 4,6 g Kaliumhydroxid, gelöst in 90 ml Wasser, 16 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Lösungsmittel abdestilliert, der Eindampfrückstand in 140 ml Wasser gelöst, durch Einstellen des pH auf 5,5 das Produkt ausgefällt und aus Essigsäureäthylester umkristallisiert.

5 Ausbeute: 4,1 g (38 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C.

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,52 Cl 8,26

Gef.: 61,10 6,72 6,45 8,20

#### Beispiel 282

10 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

10,5 g (15 mmol) Kupfer-(II)-di- $\overline{5}$ -chlor-2-octamethylenimino-benzoatdihydrochlorid-Komplex  $\overline{7}$ hergestellt aus 5-Amino-2-octamethylenimino-benzoesäure über das Diazoniumsalz und Kupfer-(I)-

15 chlorid, Schmelzpunkt: 177-178°C  $\overline{7}$  werden in 25 ml absolutem Pyridin mit 5,4 g (33 mmol) Carbonyldiimidazol versetzt, wobei Kohlendioxidentwicklung auftritt. Nach halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 6,8 g (35 mmol) 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester, gelöst in 5 ml absolutem Pyridin, zugesetzt  
20 und anschließend 3 Stunden auf 70°C erhitzt. Nach Abdestillieren des Pyridins wird der Rückstand in Wasser gelöst, bei pH 4 mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformauszüge über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird der Rückstand  
25 über eine Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Toluol/Essigsäure-äthylester chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 10 g (66 % der Theorie),

Schmelzpunkt: <20°C.

Ber.: C 68,33 H 7,28 N 6,13 Cl 7,75

Gef.: 68,30 7,22 5,91 7,66

Beispiel 2834- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

- 8,4 g (0,02 Mol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-  
 5 äthylchlorbenzol (Schmelzpunkt: 58°C) werden in 80 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf -60°C gekühlt und unter Stickstoff mit 18-ml (0,04 Mol) einer vorgekühlten 2,3 molaren Lösung von n-Butyl-Lithium in Hexan versetzt. Dieses Reaktionsgemisch wird nach 15 Minuten in ca. 10 g fein zerriebenes Kohlendioxid unter Stickstoff eingetragen. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird eingedampft und der Abdampfrückstand in Wasser gelöst. Das Produkt wird durch Einstellen des pH auf 5,5 in Wasser ausgefällt, aus Essigsäureäthylester umkristallisiert und anschließend chromatographisch gereinigt.
- 15 Ausbeute: 1 g (12 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 172°C.

Ber.:	C	67,20	H	6,81	N	6,52	Cl	8,26
Gef.:		67,00		6,72		6,46		8,19

Beispiel 28420 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenamino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

- Zu einer Lösung von 11,5 g (0,03 Mol) 2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzol in 50 ml Schwefelkohlenstoff werden bei 0 - 5°C 7,6 g (0,06 Mol) Oxalylchlorid zugetropft und  
 25 anschließend 8 g (0,06 Mol) Aluminiumchlorid eingetragen. Nach einstündigem Rühren werden nochmals die gleichen Mengen Oxalylchlorid und Aluminiumchlorid zugesetzt, und anschließend 2 bis 3 Stunden auf 50°C erhitzt. Nach dem Versetzen der abgekühlten Lösung mit Eiswasser und Salzsäure wird mit Chloroform extra-  
 30 hiert. Der getrocknete Chloroformeindampfrückstand wird aus Essigsäureäthylester unter Verwendung von Aktivkohle zweimal umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g (19 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172°C.

Ber.: C 67,20 H 6,81 N 6,52 Cl 8,26

Gef.: 67,11 6,45 6,45 8,19

#### 5 Beispiel 285

##### 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

- Zu einer gerührten Natriumhypobromit-Lösung hergestellt aus 0,92 g (23 mMol) Natriumhydroxid, gelöst in 4,5 ml Wasser, und 0,36 ml (7 mMol) Brom unter Eiskühlung tropft man innerhalb
- 10 15 Minuten bei 35-40°C die Lösung von 0,60 g (1,56 mMol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylacetophenon in 6 ml Dioxan. Nach 40 Minuten bei 35-40°C gibt man wässrige Natriumhydrogensulfit-Lösung und Wasser zu und dampft das Gemisch im Vakuum ein. Den Rückstand löst man in Wasser, säuert die Lösung
- 15 mit 2N Salzsäure unter Kühlung an und nimmt den ausgefallenen Niederschlag in einem Äther/Äthylacetat-Gemisch auf. Die organische Phase trocknet man über Natriumsulfat, filtriert sie und dampft sie im Vakuum ein. Den fast farblosen festen Rückstand (0,45 g) kristallisiert man aus heißem Aceton um, fil-
- 20 triert und trocknet bei 110°C/30 Torr.

Ausbeute: 0,06 g (10 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 201-203°C.

Ber.: C 65,19 H 5,99 Cl 9,16 N 7,24

Gef.: 65,53 5,91 9,32 7,10

#### 25 Beispiel 286

##### 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure

- Hergestellt analog Beispiel 285 aus 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylacetophenon mit Natriumhypobromit-Lösung.
- 30

Ausbeute: 11 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 171-172°C.

Ber.: C 67,19 H 6,81 Cl 8,26 N 6,53

Gef.: 67,50 6,75 8,53 6,24

#### 5 Beispiel 287

4-[2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester

- 0,82 g (0,002 Mol) 4-[2-(2-Brom-5-chlor-benzoylamino)-äthyl]-benzoesäure-äthylester [Schmelzpunkt: 116-118°C, hergestellt  
 10 durch Umsetzung von 2-Brom-5-chlor-benzoesäure mit 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-äthylester analog Verfahren a)] werden mit 0,85 g (0,01 Mol) Piperidin und 1 Spatelspitze Kupferpulver eine Stunde unter Rühren auf 100°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäure angesäuert und 3 mal  
 15 mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand auf einer Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Essigester = 19:1). Ausbeute: 0,49 g (48 % der Theorie),  
 20 Ber.: Molpeak m/e: 414/416 (1 Cl)  
 Gef.: Molpeak m/e: 414/416 (1 Cl)

#### Beispiel 288

4-[2-(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure-äthylester

- 25 0,48 g (0,002 Mol) 5-Chlor-2-piperidino-benzoesäureamid (Schmelzpunkt: 140-142°C, hergestellt aus 5-Chlor-2-piperidino-benzoesäure durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol und Ammoniak) werden mit 0,09 g (0,002 Mol) 55%igem Natriumhydrid unter Rühren in 5 ml absolutem Toluol 10 Minuten auf ca. 60°C  
 30 erwärmt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung von 0,51 g (0,002 Mol) 4-

- (2-Brom-äthyl)-benzoesäure-äthylester ( $M^+ = 256/258$  m/e 1 Br, hergestellt aus 4-(2-Hydroxyäthyl-benzoesäure-äthylester mit Thionylbromid) in 2 ml absolutem Toluol zugetropft. Danach wird noch 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung der Reaktionsmischung wird mit wässrigem Äthanol versetzt und mit Chloroform mehrmals extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird auf einer Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Essigester = 19:1).
- 10 Ausbeute: 0,2 g (25 % der Theorie).  
 Ber.: Molpeak m/e = 414/416 (1 Cl)  
 Gef.: Molpeak m/e = 414/416 (1 Cl)

#### Beispiel 289

#### 15 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure-äthylester

- 8,2 g (0,02 Mol) 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthylbenzoesäurenitril (Schmelzpunkt: 102°C) werden in 80 ml Äthanol gelöst und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 24 Stunden wird eine Stunde auf 50°C erwärmt und die Lösungsmittel abdestilliert. Der Abdampfrückstand wird in Eiswasser gelöst, auf pH 9 gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Einengen der organischen Phase wird der Rückstand über eine Kieselgelsäule chromatographisch gereinigt.
- 20 Ausbeute: 6,4 g (70 % der Theorie),  
 25 Schmelzpunkt: < 20°C.
- |       |   |       |   |      |   |      |    |      |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|------|
| Ber.: | C | 68,33 | H | 7,27 | N | 6,12 | Cl | 7,75 |
| Gef.: |   | 68,32 |   | 7,29 |   | 6,12 |    | 7,90 |

Beispiel A

Tabletten mit 5 mg 4-[2-(5-Chlor-2-(3,5-dimethyl-piperidino)-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure

Zusammensetzung:

5	1 Tablette enthält:		
	—Wirksubstanz	(1)	5,0 mg
	Maisstärke	(2)	62,0 mg
	Milchzucker	(3)	48,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	(4)	4,0 mg
10	Magnesiumstearat	(5)	<u>1,0 mg</u>
			120,0 mg

Herstellungsverfahren:

- 1, 2, 3 und 4 werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite
- 15 gedrückt und bei ca. 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm-Maschenweite geschlagen und mit 5 vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilerbe versehen sind, zu Tabletten.

20                      Tablettengewicht:    120 mg

Beispiel B

Dragées mit 2,5 mg 4-[2-(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl]benzoesäure

	1 Dragéekern enthält:		
25	Wirksubstanz	(1)	2,5 mg
	Kartoffelstärke	(2)	44,0 mg
	Milchzucker	(3)	30,0 mg

Polyvinylpyrrolidon	(4)	3,0 mg
Magnesiumstearat	(5)	<u>0,5 mg</u>
		80,0 mg

Herstellungsverfahren:

- 5 1, 2, 3 und 4 werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von 5 werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 120 mg

15 Beispiel C

Tabletten mit 10 mg 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoyl-amino)-äthylbenzoesäure

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

20	Wirksubstanz	10,0 mg
	Milchzucker pulv.	70,0 mg
	Maisstärke	31,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
25		120,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Mischung aus der Wirksubstanz, Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 20-%igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite granuliert und bei 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite gerieben und mit Magnesiumstearat homogen vermischt.

Tablettengewicht: 120 mg

Stempel: 7 mm Ø mit Teilkerbe

10 Beispiel D

Dragées mit 5 mg 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-hexamethylenimino-benzoyl-amino)-äthylbenzoesäure

1 Dragéekern enthält:

	Wirksubstanz	5,0 mg
15	Calciumphosphat sekundär	70,0 mg
	Maisstärke	50,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		130,0 mg

20 Herstellungsverfahren:

Die Mischung aus der Wirksubstanz, Calciumphosphat und Maisstärke wird mit einer 15-%igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite geschlagen, bei 45°C getrocknet und anschließend durch dasselbe Sieb gerieben. Nach dem Vermischen mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat werden daraus Dragéekerne gepreßt.

Kerngewicht: 130 mg

Stempel: 7 mm Ø

Auf die so hergestellten Dragéekerne wird auf bekannte Art eine Schicht aus Zucker und Talkum aufgetragen. Die fertigen Dragées  
5 werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 180 mg

#### Beispiel E

Tabletten mit 10 mg 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure

#### 10 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:	
Wirksubstanz	10,0 mg
Milchzucker pulv.	70,0 mg
Maisstärke	31,0 mg
15 Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

Herstellungsverfahren:  
siehe analog Beispiel C.

#### 20 Beispiel F

Dragées zu 5 mg 4- $\sqrt{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure

1 Dragéekern enthält:	
Wirksubstanz	5,0 mg
25 Calciumphosphat sekundär	70,0 mg
Maisstärke	50,0 mg

- 190 -

Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	130,0 mg

Herstellungsverfahren:

5 siehe analog Beispiel D.

Beispiel G

Suppositorien zu 30 mg 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]-  
decan-8-yl)-benzoesäure

Zusammensetzung:

10 1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,030 g
--------------	---------

- Zäpfchenmasse (z.B.

Witepsol W 45	1,336 g
---------------	---------

Witepsol E 75)	<u>0,334 g</u>
----------------	----------------

15

1,700 g

Herstellung:

Der gemahlene Wirkstoff wird unter Rühren in das auf 40°C temperierte aufgeschmolzene Gemisch der Zäpfchenmassen eingetragen und die Schmelze in gekühlte Gießformen ausgegossen. Nach dem  
20 völligen Erstarren werden die Suppositorien den Formen entnommen und in geeigneter Weise verpackt.

Beispiel H

Gelatine-Steckkapseln zu 5 mg 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro-  
[4,5]decan-8-yl)-benzoesäure

1 Kapsel enthält:	
5	Wirksubstanz 5,0 mg
	Maisstärke getr. 100,0 mg
	Maisstärke pulv. 93,0 mg
	Magnesiumstearat <u>2,0 mg</u>
	200,0 mg

10 Herstellung:

Wirkstoff und Hilfsstoffe werden gemischt, durch ein Sieb der Maschenweite 0,75 mm gegeben und in einem geeigneten Mischer homogen verteilt. Das Pulver wird auf einem Kapselfüll- und Schließautomaten in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3

15 (Parke Davis) abgefüllt.

Beispiel I

Tabletten zu 25 mg 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoesäure

1 Tablette enthält:	
20	Wirksubstanz 25,0 mg
	Milchzucker 35,0 mg
	Maisstärke 15,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon 4,5 mg
	Magnesiumstearat <u>0,5 mg</u>
25	80,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit Milchzucker und Stärke gemischt und danach mit der wäßrigen Polyvinylpyrrolidon-Lösung gleichmäßig befeuchtet.

- 5      Feuchtsiebung:      1,5 mm-Maschenweite  
Trocknung:            Umlufttrockenschrank bei 45°C  
Trockensiebung:      1,0 mm-Maschenweite

Das trockne Granulat wird nach Zumischung des Schmiermittels zu Tabletten verpreßt.

- 10    Tabletten:      6 mm Ø, beidseitige Facette, einseitige Teilkerbe, biplan.

Beispiel K

Dragées zu 25 mg 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoesäure

- 15    Herstellung der preßfertigen Mischung analog Beispiel H.

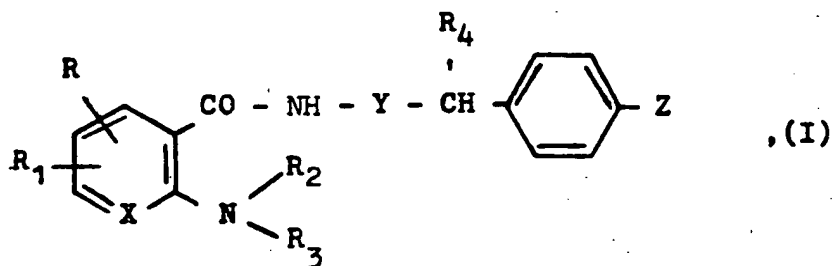
Verpressung zu bikonvexen Dragéekernen von 80,0 mg Gewicht, 6 mm Ø und Wölbungsradius 5 mm.

- Die Kerne werden mit einer praxisüblichen Zuckerdragiersuspension auf ein Gewicht von 110 mg im Dragierkessel dragiert und  
20 anschließend mit einer Poliersuspension poliert.

Anspruch/Ansprüche Nr. 21-49  
gilt/gelten als aufgegeben

Patentansprüche  
=====

1. Neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

5 R ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Iminoring,

10 R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Carboxygruppe, eine Alkanoyl-amino-, Alkoxycarbonyl- oder Dialkylamidossulfonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

15 R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder  
20 Adamantylgruppen oder

- $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring, der durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und/oder eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine Iminogruppe, welche durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- oder Furoylgruppe substituiert sein kann, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Azabicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiroalkylgruppe mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydro-pyridino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino- oder Dodecamethyleniminogruppe,
- $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
- X ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,
- Y ein Sauerstoffatom, eine Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe,
- Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl- oder Hydroxycarbonyl-äthylengruppe, eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe,



eine gegebenenfalls durch 2 oder 3 Alkoxygruppen, durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Äthylendioxygruppe substituierte Methylgruppe, wobei die Alkoxygruppe jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Acetylgruppe, eine durch eine oder zwei Alkoxycarbonylgruppen mit insgesamt je 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch zwei Carboxygruppen substituierte Äthyl- oder Äthylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder auch eine durch eine Carboxygruppe substituierte Äthylgruppe, wenn die Reste  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste darstellen, bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe darstellt oder enthält.

2. Neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R ein Wasserstoffatom

$R_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxy-, Nitro-, Amino-, Acetamido-, Dimethylaminosulfonyl- oder Benzyloxygruppe,

$R_2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Benzyl-, Adamantyl- oder Allylgruppe,

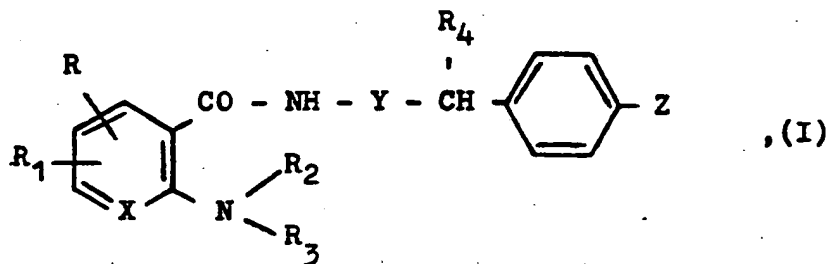
- $R_3$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Allylgruppe oder
- $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen im Iminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung je durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung je durch zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxido-thiomorpholino- oder 1,1-Dioxido-thiomorpholino-gruppe, eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch eine Methyl-, Benzyl-, Phenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl-, Furoyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperazinogruppe, eine Pyrrol-yl-, Piperidon-(2)-yl-(1)-, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridino-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3-benzazepin-3-yl- oder 3-Aza-bicyclononan-3-yl-gruppe,
- $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
- X eine CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom,
- Y eine Methylen-, Methyl-methylen- oder Dimethyl-methylen-gruppe, eine NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom und

- 5 Z eine Carboxy-, Cyano-, Formyl- oder Hydroxymethylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Diäthoxymethyl-, Hydroxycarbonylmethyl-, Bis-2,2-äthoxycarbonyl-äthyl-, 2-Hydroxycarbonyl-äthylen- oder 2-Äthoxycarbonyl-äthylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxycarbonyl- oder Äthoxycarbonylgruppe substituierte Acetylgruppe oder auch eine 2-Hydroxycarbonyl-äthylgruppe, wenn die Reste  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste darstellen, bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe darstellt oder enthält.
- 10 3. Neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der  
 $R_1$  sich in Position 5 des Phenylkernes befindet und  $R$ ,  $R_1$  bis  $R_4$ , X, Y und Z wie im Anspruch 2 definiert sind, und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe darstellt oder enthält.
- 15 4. Neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in der  
R ein Wasserstoffatom,
- 20  $R_1$  in 5-Position ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Carboxy-, Cyano- oder Nitrogruppe,
- 25  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N,N-Dialkylamino- oder N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino- oder Nonamethyleniminogruppe, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
- 30

- atomen, durch eine Methoxy- oder Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine oder zwei Methyl- oder Äthylgruppen substituierte Piperidinogruppe, ein gegebenenfalls in 2- und 6-Stellung je durch eine Methylgruppe substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-iso-chinolin-2-yl-, 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, Decahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, 3-Aza-bicyclo[3,2,2]nonan-3-yl- oder N-Methyl-adamantyl-(1)-amino-Gruppe,
5.  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
15. X die CH-Gruppe,
- Y eine Methylen-, Methyl-methylen-, Dimethyl-methylen- oder NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom,
- Z eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxy-, Formyl- oder Hydroxymethylgruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z die Carboxygruppe darstellt.
20. 5. Neue Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in der
25.  $R$ ,  $R_4$ , X, Y und Z wie im Anspruch 3 definiert sind,
- $R_1$  ein Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Äthyl- oder Methoxygruppe,
- $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Methyl-piperidino-, 4-Methoxy-piperidino-, 4-Phenyl-piperidino-, Hexamethylen-
- 30.

- imino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nona-  
methylenimino-, 3,5-Dimethyl-piperidino-, Morpholino-,  
2,6-Dimethyl-morpholino-, Thiomorpholino-, 2,6-Dimethyl-  
thiomorpholino-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl-,  
5 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochino-  
lin-2-yl-, 1,2,4,5-Tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-,  
Decahydro-3H-3-benzazepin-3-yl-, Octahydro-isoindol-2-yl-  
oder N-Methyl-adamantyl-(1)-amino-gruppe oder eine in 4-  
Stellung durch eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoff-  
10 atomen substituierte Piperidinogruppe bedeuten, und deren  
physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder  
organischen Säuren und auch Basen, wenn Z die Carboxy-  
gruppe darstellt.
6. 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,  
15 deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und deren  
Säureadditionssalze.
7. 4- $\overline{2}$ -(5-Äthyl-2-piperidino-benzoylamino)-äthylbenzoesäure,  
deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und deren  
Säureadditionssalze.
- 20 8. 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-  
benzoylamino)-äthylbenzoesäure, deren Alkylester mit 1 bis  
3 Kohlenstoffatomen und deren Säureadditionssalze.
9. 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-octamethylenimino-benzoylamino)-äthyl-  
benzoesäure, deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen  
25 und deren Säureadditionssalze.
10. 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(2,6-dimethylmorpholino)-benzoylamino)-  
äthylbenzoesäure, deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlen-  
stoffatomen und deren Säureadditionssalze.
11. 4- $\overline{2}$ -(5-Chlor-2-(cis-3,5-dimethylpiperidino)-benzoylamino)-  
30 äthylbenzoesäure, deren Alkylester mit 1 bis 3 Kohlen-  
stoffatomen und deren Säureadditionssalze.

12. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1-11 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
13. Verfahren zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel



in der

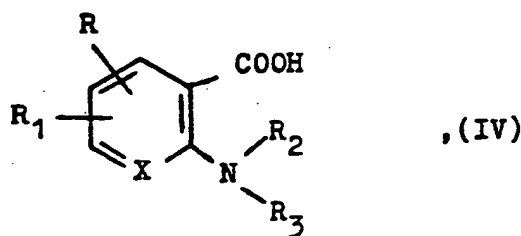
- R ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Iminoring,
- 10  $\text{R}_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Carboxygruppe, eine Alkanoyl-
- 15 amino-, Alkoxycarbonyl- oder Dialkylamidossulfonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,
- $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder Adamantylgruppen oder

- 5  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring, der durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und/oder eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine Iminogruppe, welche durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- oder Furoylgruppe substituiert sein kann, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkylgruppe mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydro-pyridino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino- oder Dodecamethyleniminogruppe,
- 20
- 25  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
- X ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,
- Y ein Sauerstoffatom, eine Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe,
- 30
- Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl- oder Hydroxycarbonyl-äthylengruppe, eine gegebenenfalls veresterte Carboxy-

gruppe, eine gegebenenfalls durch 2 oder 3 Alkoxygruppen, durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Äthylendioxygruppe substituierte Methylgruppe, wobei die Alkoxygruppe jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Acetylgruppe, eine durch eine oder zwei Alkoxycarbonylgruppen mit insgesamt je 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch zwei Carboxygruppen substituierte Äthyl- oder Äthylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazino-

carbonylgruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder auch eine durch eine Carboxygruppe substituierte Äthylgruppe, wenn die Reste  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste darstellen, bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe darstellt oder enthält, dadurch gekennzeichnet, daß

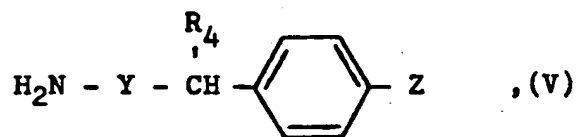
a) eine Aminobenzoessäure der allgemeinen Formel



in der

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und X wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einem Amin der allgemeinen Formel

5



in der

R<sub>4</sub>, Y und Z wie eingangs definiert sind, oder mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel V, wenn eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IV eingesetzt wird und wenn Z in einem N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel V keine Carboxy- oder Aminogruppe enthält, umgesetzt wird oder

10

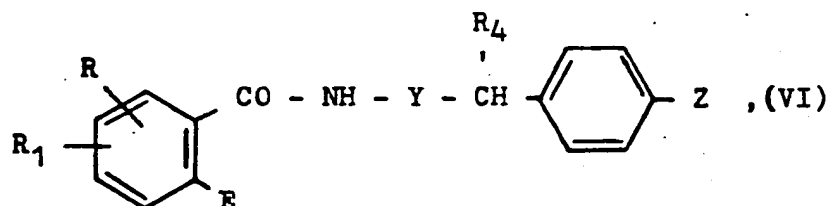
b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> mit Ausnahme der Hydroxy- und Aminogruppe wie eingangs definiert ist,

15

X eine CH-Gruppe und

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

20

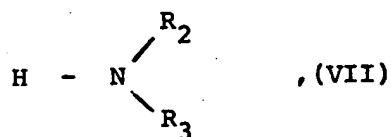


in der

$R$ ,  $R_4$  und  $Z$  wie eingangs definiert sind,

$R_1$  und  $Y$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzen und  $E$  ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

5

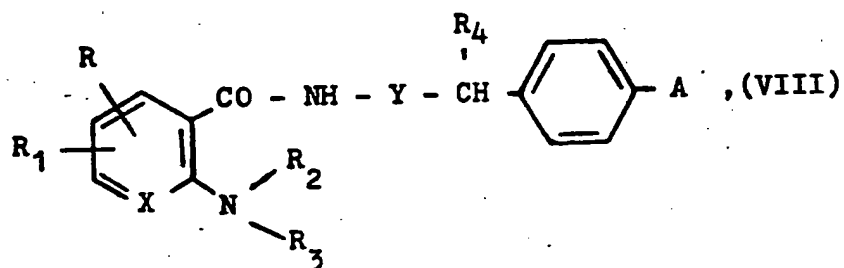


in der

$R_2$  und  $R_3$  wie eingangs definiert sind, umgesetzt wird oder

- c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $Z$  eine Carboxygruppe und  $Y$  keine NH-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

10



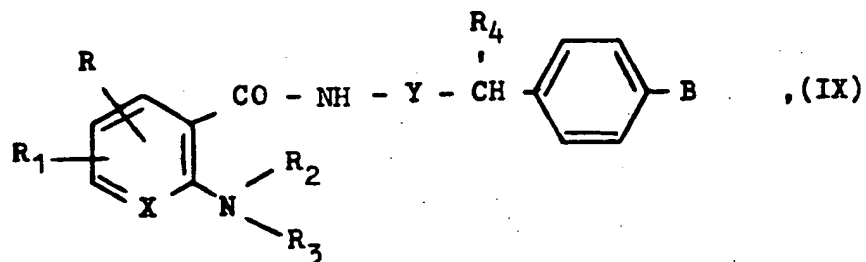
in der

$R$ ,  $R_1$  bis  $R_4$  und  $X$  wie eingangs definiert sind,  $Y$  mit Ausnahme der NH-Gruppe wie eingangs definiert ist und

15

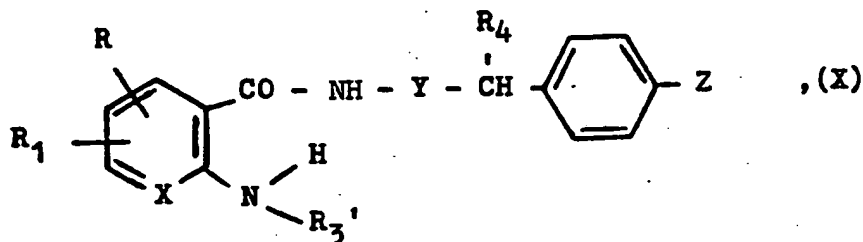
$A$  eine durch Oxidation in eine Carboxygruppe überföhrbare Gruppe bedeutet, oxydiert wird oder

- d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 5 R, R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub>, X und Y wie eingangs definiert sind und B eine durch Hydrolyse in eine Carboxygruppe überföhrbare Gruppe darstellt, hydrolysiert wird oder
- 10 e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, R<sub>3</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen
- 15 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe und Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylen-
- 20 gruppe bedeuten, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel
- 25



in der

R, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, X und Z wie eingangs definiert sind,

R<sub>3</sub>' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R<sub>3</sub> vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt und

5 Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

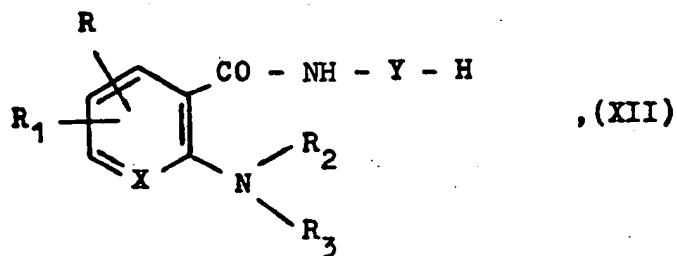


in der

10 R<sub>2</sub>' die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder zusammen mit dem Rest R<sub>3</sub>' der Formel X eine geradkettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2- und 4-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 15 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe darstellt und

G eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

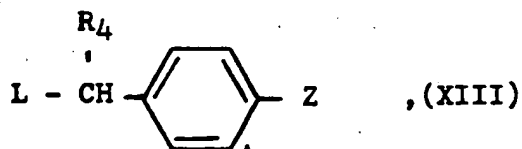
20 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y die NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}$ ,  $\text{R}_1$  bis  $\text{R}_3$  und  $\text{X}$  wie eingangs definiert sind und  $\text{Y}$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder deren Alkalisalz mit einem Phenylderivat der allgemeinen Formel

5

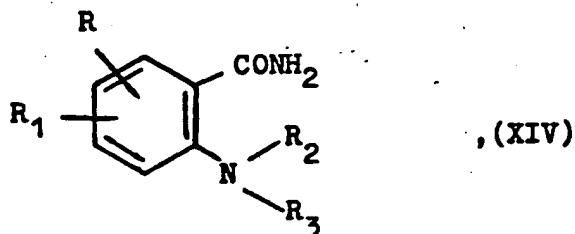


in der

$\text{R}_4$  und  $\text{Z}$  wie eingangs definiert sind und  $\text{L}$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt wird

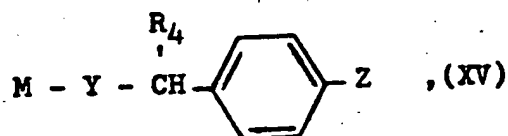
10

- g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $\text{R}_1$  mit Ausnahme der Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Alkanoylaminogruppe wie eingangs definiert ist,  $\text{X}$  eine CH-Gruppe und
- 15  $\text{Y}$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt, ein Amid der allgemeinen Formel



in der

$R$ ,  $R_2$  und  $R_3$  wie eingangs definiert sind und  
 $R_1$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder dessen  
 Alkalisalz mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

$R_4$  und  $Z$  wie eingangs definiert sind,

$Y$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzt und

$M$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom  
 oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt wird

10

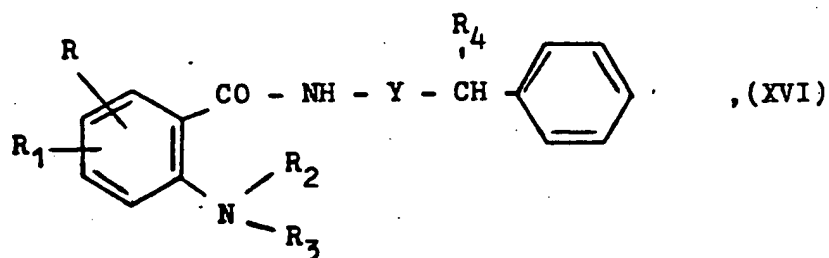
oder

15

- h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Carboxy- oder Alkanoylaminogruppe,  
 $X$  eine CH-Gruppe,

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen  
mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte  
Methylengruppe und  
Z eine Carboxygruppe bedeuten, eine Verbindung der  
allgemeinen Formel

5



in der

R und R<sub>2</sub> bis R<sub>4</sub> wie eingangs definiert sind,  
R<sub>1</sub> und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, mit  
einem Oxalylhalogenid oder Phosgen in Gegenwart einer  
Lewis-Säure acyliert wird oder

10

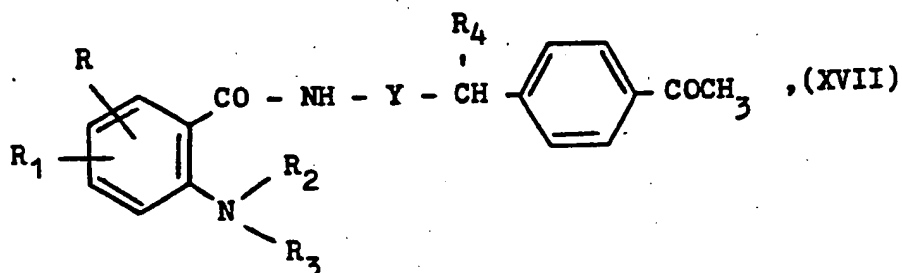
- i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Nitro-, Carboxy-, Alkanoylamino- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

15

X eine CH-Gruppe,

20

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und  
Z eine Carboxygruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und R<sub>2</sub> bis R<sub>4</sub> wie eingangs definiert sind,  
 R<sub>1</sub> und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen,  
 mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch herge-  
 stellten Hypohalogenit umgesetzt wird

5

und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene  
 Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine  
 Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung bzw.  
 Amidierung in eine entsprechende Verbindung der allge-  
 meinen Formel I, in der Z eine veresterte Carboxygruppe  
 oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit  
 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit  
 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit  
 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte  
 Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpho-  
 linocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-  
 piperazinocarbonylgruppe darstellt, übergeführt wird  
 und/oder

10

15

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,  
 in der R<sub>1</sub> und/oder Z eine Nitrogruppe darstellt, mit-  
 tels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der  
 allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> und/oder Z eine Amino-  
 gruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

20

- 5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  und/oder Z eine Aminogruppe darstellt, über ein entsprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Hydroxy- oder Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und/oder Z ein Chlor- oder Bromatom oder die Cyangruppe darstellen, übergeführt wird, wobei eine so gegebenenfalls erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Hydroxygruppe darstellt, mittels Alkylierung in
- 10 eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt werden kann, und/oder
- 15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Aminogruppe darstellt, mittels Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil darstellt, übergeführt wird
- 20 und/oder
- 25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Alkoxycarbonylgruppe und/oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Carboxygruppe und/oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Carboxygruppe substituierte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, übergeführt
- 30 wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Benzylpiperazinogruppe darstellt, mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mittels Enthalogenisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder

15 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe darstellt, mittels Reduktion mit einem Metallhydrid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

- 5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Oxidation in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Halogenierung und anschließender Umsetzung mit einem Malonsäureester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch zwei Alkoxy-carbonylgruppen substituierte Äthylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Acetalisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Dialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Kondensation und gegebenenfalls anschließender Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch eine Hydroxycarbonyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Äthylengruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Friedel-Crafts-Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls durch eine Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Acetylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
- 30

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,  
in der Z eine Nitrilgruppe darstellt, mittels Alkoholyse  
über einen entsprechenden Iminoester in eine ent-  
sprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  
Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt  
wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,  
in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, mittels  
Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der all-  
gemeinen Formel I, in der Z eine Alkoxycarbonylgruppe  
darstellt, übergeführt wird und/oder

15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,  
in der Z die Acetylgruppe darstellt, durch Erhitzen  
mit einem Amin und Schwefel und anschließend in Gegen-  
wart einer anorganischen Base in eine entsprechende  
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hy-  
droxycarbonylmethylgruppe darstellt, übergeführt wird  
und/oder

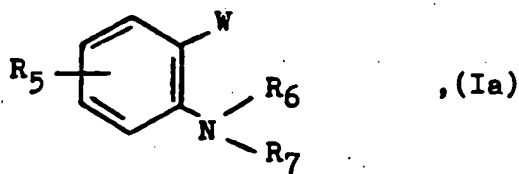
20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in  
der Z die Carboxygruppe darstellt, mittels Überführung  
in ein Sulfonsäurehydrazid und anschließende Dispropor-  
tionierung in eine entsprechende Verbindung der allge-  
meinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt,  
übergeführt wird und/oder

25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in  
der R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,  
eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6  
Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Phenylgruppe  
substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,  
30 X eine CH-Gruppe, Y eine gegebenenfalls durch eine oder  
zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen  
substituierte Methylengruppe und Z ein Chlor- oder Brom-

atom bedeuten, über ihre entsprechende metallorganische Verbindung mittels Kohlendioxid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

- 5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe enthält, übergeführt wird.

14. Neue 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel



- 10 in der
- $R_5$  ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Cyano- oder Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- 15
- $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Alkyl-phenylamino- oder N-Alkyl-benzylaminogruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insge-
- 20

5        samt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe  
substituierte Piperidinogruppe, eine durch 2, 3 oder 4  
Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sub-  
stituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch  
eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlen-  
stoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpho-  
linogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe  
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe  
mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-,  
10        Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe sub-  
stituierte Piperazinogruppe, eine gesättigte oder teil-  
weise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10  
Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe  
mit insgesamt 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino-  
15        oder Tetrahydro-pyridinogruppe und

W        eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonyl-  
gruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
und deren Säureadditionssalze mit anorganischen oder or-  
ganischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe  
20        darstellt.

15. Neue 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel Ia  
gemäß Anspruch 14, in der

25         $R_5$  ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Amino-, Cyano-  
oder Benzyloxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6  
Kohlenstoffatomen,

30         $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoff-  
atom eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, wobei der Alkyl-  
teil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine cyc-  
lische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen,  
eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4  
Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Methoxy- oder Äthoxycar-  
bonylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine in 3-  
und 5-Stellung durch je eine Methyl- oder Äthylgruppe  
substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und 5-Stellung

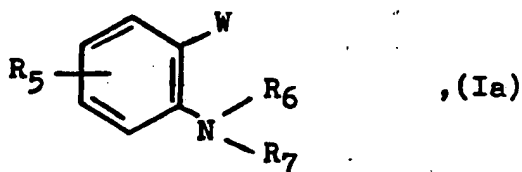
- durch insgesamt 4 Methylgruppen substituierte Piperidino-  
gruppe, eine in 4-Stellung durch eine Methyl-, Benzyl-,  
Phenyl-, Chlorphenyl-, Pyridyl-(2)-, Äthoxycarbonyl- oder  
Furoyl-(2)-gruppe substituierte Piperazinogruppe, eine  
5 gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substi-  
tuierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine Pyrro-  
lidino-, Tetrahydropyridino-, N-Methyl-phenylamino-, N-  
Methyl-benzylamino-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-  
yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, 3-Aza-bi-  
10 cyclo-nonan-3-yl-, Tetrahydro-3-benzazepin-3-yl-, Deca-  
hydro-3-benzazepin-3-yl-, Tetrahydro-isochinolin-2-yl-,  
Octahydro-isochinolin-2-yl-, Decahydro-isochinolin-2-yl-  
oder Octahydro-isoindol-2-yl-Gruppe und
- W die Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methoxycarbonyl- oder Cyan-  
15 gruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze mit anor-  
ganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W  
die Carboxygruppe darstellt.
16. Neue 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel Ia  
gemäß Anspruch 15, in der  
20  $R_5$  sich in Position 5 des Benzolringes befindet und  
 $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  und W wie im Anspruch 15 definiert sind, und  
deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und  
auch Basen, wenn Z die Carboxygruppe darstellt.
17. Neue 2-Amino-benzoesäure-Derivate der allgemeinen Formel Ia  
25 gemäß Anspruch 16, in der  
 $R_5$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, ein  
Chlor- oder Bromatom,  
 $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoff-  
atom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 6 bis 8  
30 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-  
8-yl-, 1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,6]undecan-8-yl-, Decahydro-  
3-benzazepino- oder 4-Methoxy-piperidinogruppe und

W die Carboxylgruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

18. 5-Chlor-2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-8-yl)-benzoesäure und deren Säureadditionssalze.

5 19. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 14-18 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

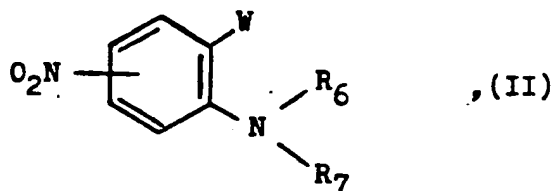
20. Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Amino-benzoesäure-Derivaten der allgemeinen Formel



10 in der  
 15  $R_5$  ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Cyan- oder Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,

20  $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom, eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Alkyl-phenylamino- oder N-Alkyl-benzylaminogruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2

- 5 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine durch 2, 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe mit insgesamt 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino- oder Tetrahydro-pyridinogruppe und
- 10 W eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn
- 20 W die Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der  $R_5$  eine Aminogruppe darstellt, eine Nitroverbindung der allgemeinen Formel

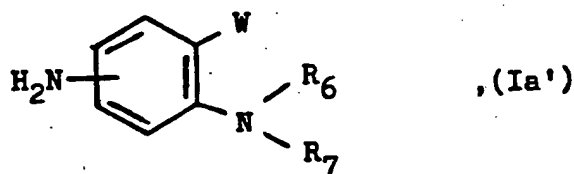


25

in der

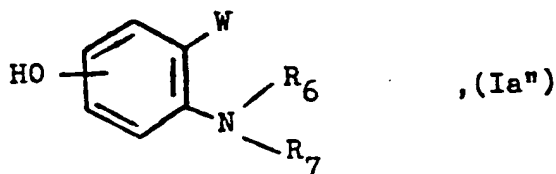
$R_6$ ,  $R_7$  und W wie eingangs definiert sind, reduziert wird oder

- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der  $R_5$  eine Hydroxygruppe, eine Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 5 in der  
 $R_6$ ,  $R_7$  und W wie eingangs definiert sind, mit einem  
 Nitrit in ein Diazoniumsalz übergeführt wird und das  
 so erhaltene Diazoniumsalz anschließend in Gegenwart  
 von Schwefelsäure, in Gegenwart von Kupfer oder in Ge-  
 10 genwart eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes durch  
 Erwärmen in die entsprechende Verbindung übergeführt  
 wird oder

- c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der  $R_5$  eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel



Anspruch/Ansprüche Nr. 21-49  
gilt/gelten als aufgegeben

in der

$R_6$ ,  $R_7$  und W wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

5

$R_5'$  eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen und

10

D eine nukleophile Austrittsgruppe oder zusammen mit dem benachbarten Wasserstoffatom des Restes  $R_5'$  eine Diazogruppe bedeuten, alkyliert und erforderlichenfalls anschließend hydrolysiert wird

15

und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W eine Cyano-, Aminocarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird

20

und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird.

21. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13 und 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.

25

22. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13a und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder eines wasserentziehenden Mittels gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base durchgeführt wird.

30

Anspruch/Ansprüche Nr. 21-49  
gilt/gelten als aufgegeben

23. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13a und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines das Amin aktivierenden Mittels gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base durchgeführt wird.
- 5 24. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13a und 21, dadurch gekennzeichnet, daß das während der Umsetzung entstehende Wasser durch azeotrope Destillation oder durch Zugabe eines Trocknungsmittels entfernt wird.
- 10 25. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13a und 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen  $-25$  und  $250^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt wird.
- 15 26. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13b und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Überschusses des eingesetztenamins der allgemeinen Formel VII durchgeführt wird.
- 20 27. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13b, 21 und 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kupfer und/oder in einem Druckgefäß durchgeführt wird.
- 25 28. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13b, 26 und 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen  $20$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei  $100^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt wird.
- 30 29. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13c und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $20$  und  $50^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt wird.

223

**Anspruch/Ansprüche Nr. 21-49  
gilt/gelten als aufgegeben**

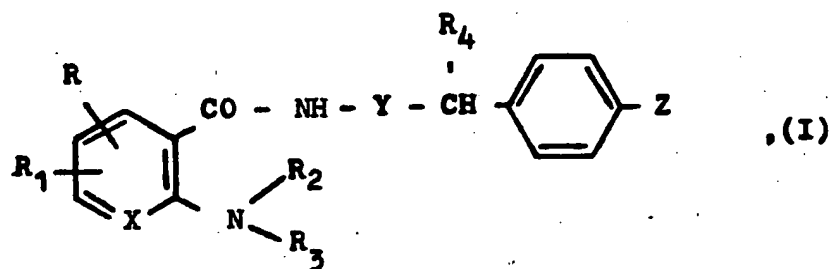
30. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13d und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder Base durchgeführt wird.
- 5 31. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13d, 21 und 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.
32. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13e und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base durchgeführt wird.
- 10 33. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13e und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Methylierung mit Formaldehyd in Gegenwart eines Reduktionsmittels durchgeführt wird.
- 15 34. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13e, 21, 32 und 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 75°C, durchgeführt wird.
35. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13f und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Base durchgeführt wird.
- 20 36. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13f, 21 und 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt wird.
- 25 37. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13g und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat durchgeführt wird.

38. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13g, 21 und 37, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, durchgeführt wird.
- 5 39. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13h und 21, dadurch gekennzeichnet, daß als Lewis-Säure Aluminiumchlorid verwendet wird.
- 10 40. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13h, 21 und 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt wird.
- 15 41. Verfahren gemäß den Ansprüchen 13i und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 25 und 50°C, durchgeführt wird.
42. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20a und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt wird.
- 20 43. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20a, 21 und 42, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel, mit naszierendem Wasserstoff oder mit einem Metallsalz durchgeführt wird.
- 25 44. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20b und 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Diazoniumsalz bei niederen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen -10 und 5°C, hergestellt wird.

45. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20b, 21 und 44, dadurch gekennzeichnet, daß das hergestellte Diazoniumsalz, z.B. das Fluoroborat, das Hydrosulfat in Gegenwart von Schwefelsäure oder das Hydrochlorid in Gegenwart von Kupfer eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes wie Kupfer-(I)-chlorid/Salzsäure, Kupfer-(I)-bromid/Bromwasserstoffsäure oder Trinitrium-Kupfer-(I)-tetracyanid bei pH 7, durch Erwärmen in die entsprechende Verbindung übergeführt wird.
46. Verfahren gemäß Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, daß das Diazoniumsalz auf Temperaturen zwischen 15 und 90°C erhitzt wird.
47. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20c und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylierung bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 15 und 70°C, durchgeführt wird.
48. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20c, 21 und 47, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylierung mit einem Diazoalkan durchgeführt wird.
49. Verfahren gemäß den Ansprüchen 20c, 21 und 47, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylierung in Gegenwart einer Base mit einem Alkylhalogenid oder Alkylsulfonsäureester durchgeführt wird.

Patentansprüche (Benennungsland Österreich)  
=====

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel



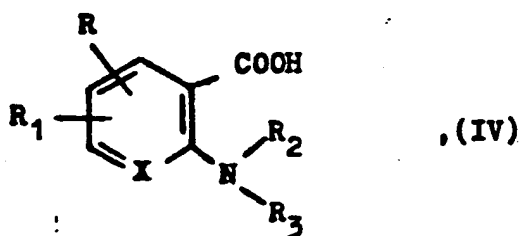
in der

- 5 R ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Iminoring,
- 10 R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Carboxygruppe, eine Alkanoylamino-, Alkoxycarbonyl- oder Dialkylamidossulfonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,
- 15 R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl- oder Adamantylgruppen oder
- 20

- 5  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring, der durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und/oder eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkyleniminoringe durch eine Iminogruppe, welche durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Benzyl-, Pyridyl- oder Furoylgruppe substituiert sein kann, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Carbonyl-, Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkylgruppe mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydropyridino-, Heptamethylenimino-, Octamethylenimino-, Nonamethylenimino-, Decamethylenimino-, Undecamethylenimino- oder Dodecamethyleniminogruppe,
- 20
- 25  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
- X ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe,
- Y ein Sauerstoffatom, eine Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe,
- 30
- Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Amino-, Cyano-, Formyl-, Hydroxymethyl- oder Hydroxycarbonyl-äthylengruppe, eine gegebenenfalls veresterte Carboxy-

gruppe, eine gegebenenfalls durch 2 oder 3 Alkoxygruppen,  
 durch eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Äthylendioxy-  
 gruppe substituierte Methylgruppe, wobei die Alkoxygruppe  
 jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine ge-  
 5 gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder Alkoxycarbonyl-  
 gruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substitu-  
 ierte Acetylgruppe, eine durch eine oder zwei Alkoxycar-  
 bonylgruppen mit insgesamt je 2 bis 4 Kohlenstoffatomen  
 oder durch zwei Carboxygruppen substituierte Äthyl- oder  
 10 Äthylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe  
 mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit  
 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3  
 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Amino-  
 carbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpholinocar-  
 15 bonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazino-  
 carbonylgruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoff-  
 atome enthalten kann, oder auch eine durch eine Carboxy-  
 gruppe substituierte Äthylgruppe, wenn die Reste  $R_2$  und  
 $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom  
 20 einen der eingangs erwähnten cyclischen Iminoreste dar-  
 stellen, bedeuten, sowie von deren physiologisch verträg-  
 lichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren  
 und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe darstellt oder  
 enthält, dadurch gekennzeichnet, daß

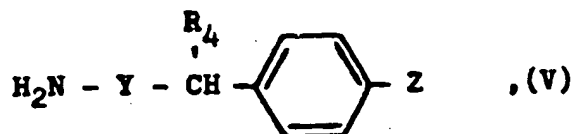
25 a) eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel



in der

$R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $X$  wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einem Amin der allgemeinen Formel

5



in der

$R_4$ ,  $Y$  und  $Z$  wie eingangs definiert sind, oder mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel V, wenn eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IV eingesetzt wird und wenn  $Z$  in einem N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel V keine Carboxy- oder Aminogruppe enthält, umgesetzt wird oder

10

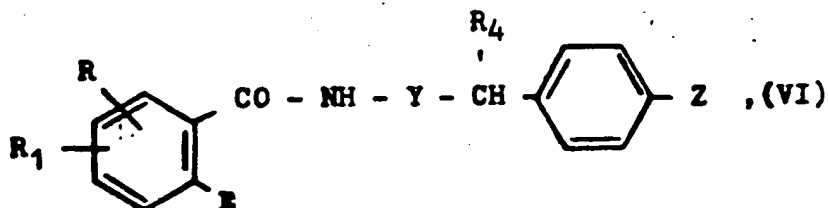
b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  mit Ausnahme der Hydroxy- und Aminogruppe wie eingangs definiert ist,

15

$X$  eine CH-Gruppe und

$Y$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



- 5 -

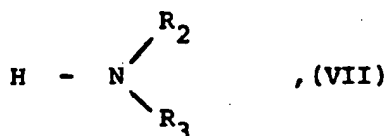
in der

$R$ ,  $R_4$  und  $Z$  wie eingangs definiert sind,

$R_1$  und  $Y$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzen und

$E$  ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

5

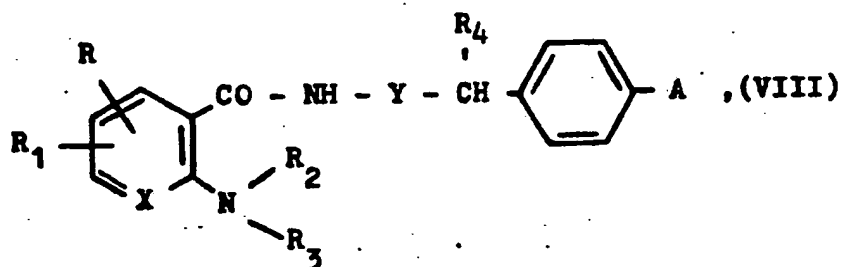


in der

$R_2$  und  $R_3$  wie eingangs definiert sind, umgesetzt wird oder

- c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $Z$  eine Carboxygruppe und  $Y$  keine NH-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

10



in der

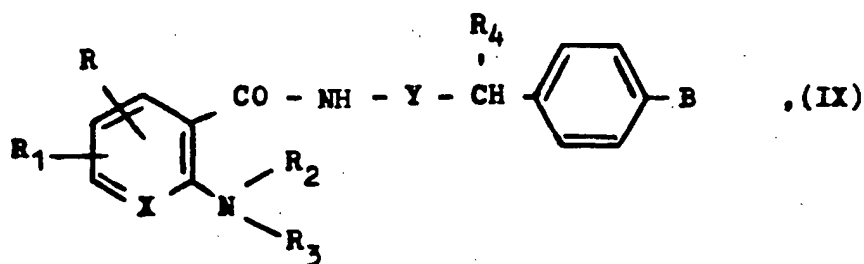
$R$ ,  $R_1$  bis  $R_4$  und  $X$  wie eingangs definiert sind,

$Y$  mit Ausnahme der NH-Gruppe wie eingangs definiert ist und

$A$  eine durch Oxidation in eine Carboxygruppe überföhrbare Gruppe bedeutet, oxydiert wird oder

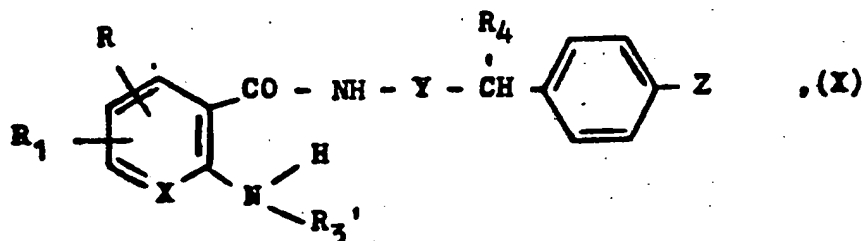
15

- d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 5  
R, R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub>, X und Y wie eingangs definiert sind und  
B eine durch Hydrolyse in eine Carboxygruppe überführ-  
bare Gruppe darstellt, hydrolysiert wird oder
- 10  
e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-  
mel I, in der R<sub>2</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlen-  
stoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlen-  
stoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte  
Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine  
Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, R<sub>3</sub> eine  
Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cyclo-  
15 alkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alke-  
nylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch  
eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis  
3 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder R<sub>2</sub>  
und R<sub>3</sub> mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen  
20 5- bis 7-gliedrigen Alkyleniminoring, eine durch eine  
Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substitu-  
ierte Piperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung  
jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoff-  
atomen substituierte Piperidinogruppe und Y eine gege-  
25 benenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit je-  
weils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylen-  
gruppe bedeuten, eine gegebenenfalls im Reaktionsge-  
misch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, X und Z wie eingangs definiert sind,

R<sub>3</sub>' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R<sub>3</sub> vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt und

Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

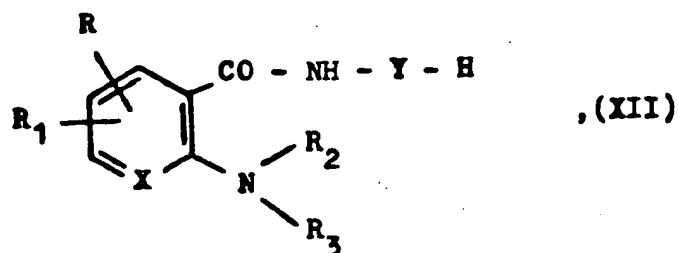


in der

R<sub>2</sub>' die für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder zusammen mit dem Rest R<sub>3</sub>' der Formel X eine geradkettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2- und 4-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe darstellt und

G eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

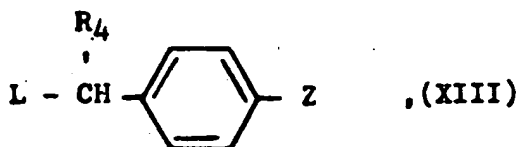
- 20 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y die NH-Gruppe oder ein Sauerstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R, R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> und X wie eingangs definiert sind und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder deren Alkalisalz mit einem Phenylderivat der allgemeinen Formel

5



in der

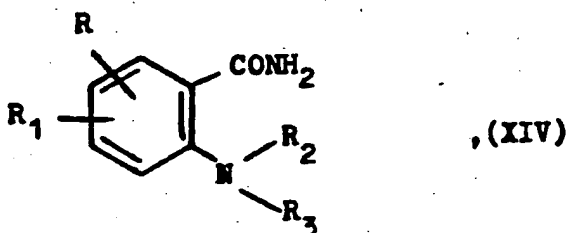
R<sub>4</sub> und Z wie eingangs definiert sind und L eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt wird

10

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> mit Ausnahme der Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Alkanoylaminogruppe wie eingangs definiert ist, X eine CH-Gruppe und

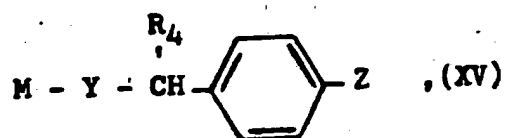
15

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe darstellt, ein Amid der allgemeinen Formel



in der

$R$ ,  $R_2$  und  $R_3$  wie eingangs definiert sind und  
 $R_1$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzt, oder dessen  
 Alkalisalz mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

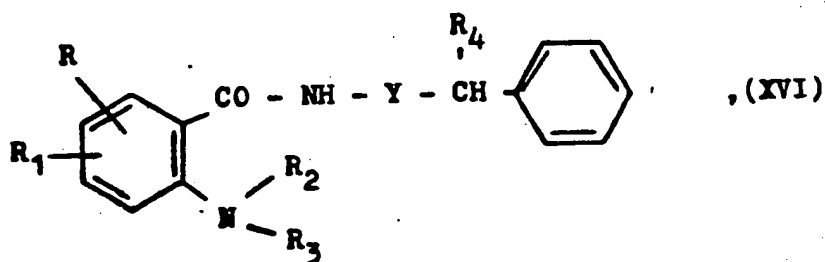
$R_4$  und  $Z$  wie eingangs definiert sind,  
 $Y$  die oben erwähnten Bedeutungen besitzt und  
 $M$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom  
 oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt wird  
 oder

10

- h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Nitro-, Carboxy- oder Alkanoylaminogruppe,  
 $X$  eine CH-Gruppe,

15

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen  
mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte  
Methylengruppe und  
Z eine Carboxygruppe bedeuten, eine Verbindung der  
allgemeinen Formel



in der

R und R<sub>2</sub> bis R<sub>4</sub> wie eingangs definiert sind,  
R<sub>1</sub> und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen, mit  
einem Oxalylhalogenid oder Phosgen in Gegenwart einer  
Lewis-Säure acyliert wird oder

- 10
- 1) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Nitro-, Carboxy-, Alkanoylamino- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

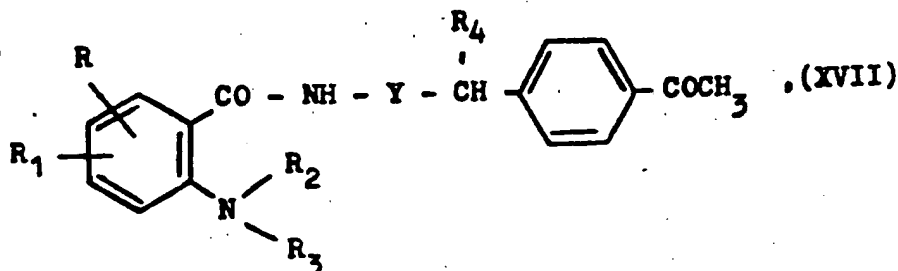
X eine CH-Gruppe,

15

Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und

20

Z eine Carboxygruppe bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und R<sub>2</sub> bis R<sub>4</sub> wie eingangs definiert sind,  
 R<sub>1</sub> und Y die oben erwähnten Bedeutungen besitzen,  
 mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch herge-  
 stellten Hypohalogenit umgesetzt wird

und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene  
 Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine  
 Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung bzw.  
 Amidierung in eine entsprechende Verbindung der allge-  
 meinen Formel I, in der Z eine veresterte Carboxygruppe  
 oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit  
 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit  
 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit  
 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte  
 Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpho-  
 linocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-  
 piperazinocarbonylgruppe darstellt, übergeführt wird  
 und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,  
 in der R<sub>1</sub> und/oder Z eine Nitrogruppe darstellt, mit-  
 tels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der  
 allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> und/oder Z eine Amino-  
 gruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  und/oder Z eine Aminogruppe darstellt, über ein entsprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Hydroxy- oder Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und/oder Z ein Chlor- oder Bromatom oder die Cyangruppe darstellen, übergeführt wird, wobei eine so gegebenenfalls erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Hydroxygruppe darstellt, mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt werden kann, und/oder
- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Aminogruppe darstellt, mittels Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Alkanoylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil darstellt, übergeführt wird und/oder
- eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Alkoxy-carbonylgruppe und/oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  die Carboxygruppe und/oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine durch eine Carboxygruppe substituierte Alkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, übergeführt wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Benzylpiperazinogruppe darstellt, mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mittels Enthalogenieierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder

15 ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe darstellt, mittels Reduktion mit einem Metallhydrid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Oxidation in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels Halogenierung und anschließender Umsetzung mit einem Malonsäureester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch zwei Alkoxy-carbonylgruppen substituierte Äthylgruppe darstellt,  
30 übergeführt wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Acetalisierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Dialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Kondensation und gegebenenfalls anschließender Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine durch eine Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Äthylengruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Friedel-Crafts-Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Acetylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Nitrilgruppe darstellt, mittels Alkohololyse über einen entsprechenden Iminoester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z eine Alkoxycarbonylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Acetylgruppe darstellt, durch Erhitzen mit einem Amin und Schwefel und anschließend in Gegenwart einer anorganischen Base in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Hydroxycarbonylmethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

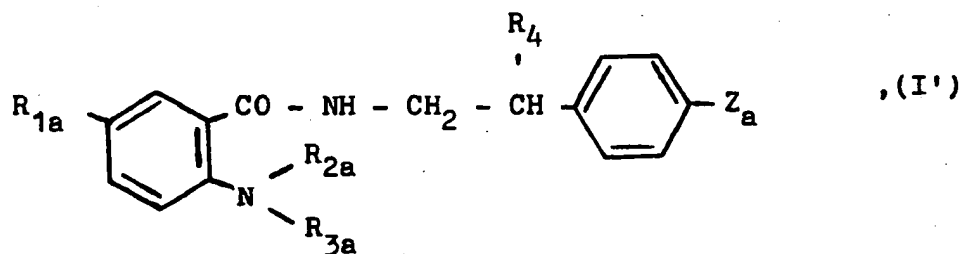
10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Carboxygruppe darstellt, mittels Überführung in ein Sulfonsäurehydrazid und anschließende Disproportionierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, X eine CH-Gruppe, Y eine gegebenenfalls durch eine oder  
20 zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und Z ein Chlor- oder Brom-

atom bedeuten, über ihre entsprechende metallorganische Verbindung mittels Kohlendioxid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Z die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird und/oder  
25

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxygruppe enthält, übergeführt wird.

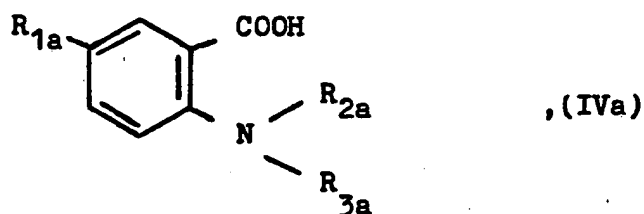
2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von neuen Carbon-  
säureamiden der allgemeinen Formel



- in der  
 $R_4$  wie im Anspruch 1 definiert ist,
- 5  $R_{1a}$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Nitro-, Amino-, Alkanoylamino-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Dialkylamidossulfonylgruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,
- 10  $R_{2a}$  und  $R_{3a}$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder
- $R_{2a}$  und  $R_{3a}$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Iminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring, der durch 1 oder 2 Alkylgruppen mit jeweils
- 15 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Phenyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder in dem eine Methylen-
- 20 gruppe des Iminoringes durch eine cyclische Ketalgruppe mit insgesamt 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfoxid oder durch eine Iminogruppe, die durch eine Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert ist, ersetzt sein kann, eine
- 25 Trimethylenimino-, Pyrrolyl-, Tetrahydro-isochinolyl- oder Tetrahydro-benzazepinylgruppe und

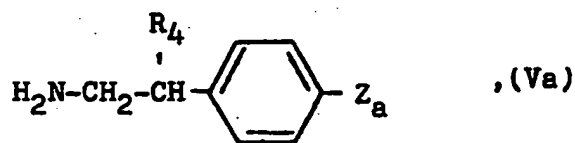
$Z_a$  eine Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, und von deren physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn  $Z_a$  eine Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel



in der

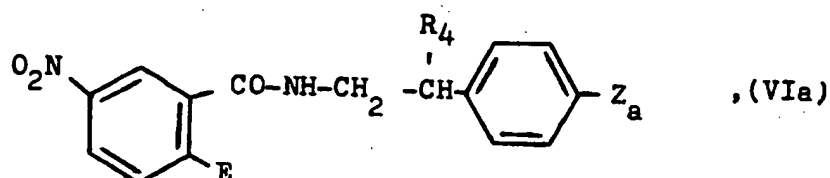
$R_{1a}$ ,  $R_{2a}$  und  $R_{3a}$  wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einem Phenylalkylamin der allgemeinen Formel



in der

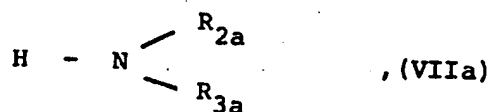
$R_4$  und  $Z_a$  wie eingangs definiert sind, oder mit dessen gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten reaktionsfähigen Derivat, wenn eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IVa eingesetzt wird und  $Z_a$  eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, umgesetzt wird oder

- b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I', in der  $R_{1a}$  die Nitrogruppe darstellt, ein Nitrobenzamid der allgemeinen Formel



in der

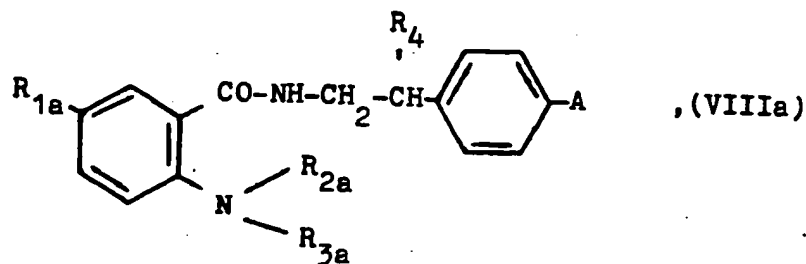
$R_4$  und  $Z_a$  wie eingangs definiert sind und  
 E ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_{2a}$  und  $R_{3a}$  wie eingangs definiert sind, umgesetzt wird  
 oder

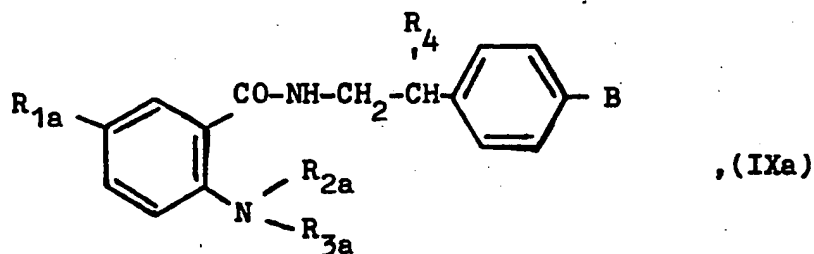
- 10 c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I', in der  $Z_a$  eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_4$  und A wie im Anspruch 1 und  $R_{1a}$  bis  $R_{3a}$  wie eingangs definiert sind, oxidiert wird oder

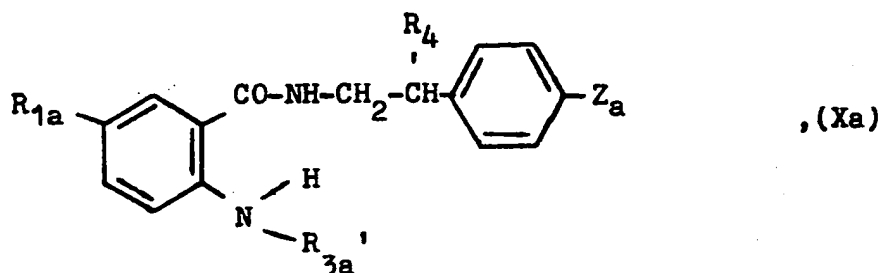
- d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I', in der  $Z_a$  eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 5  $R_4$  und B wie im Anspruch 1 und  $R_{1a}$  bis  $R_{3a}$  wie eingangs definiert sind, hydrolysiert wird oder

- 10 e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I', in der  $R_{2a}$  und  $R_{3a}$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder  $R_{2a}$  und  $R_{3a}$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Alkyliminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis
- 15 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_4$  wie im Anspruch 1,  $R_{1a}$  und  $Z_a$  wie eingangs definiert sind und

5  $R_{3a}'$  ein Wasserstoffatom darstellt oder die für  $R_{3a}$  vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

10  $R_{2a}'$  die für  $R_{2a}$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder zusammen mit dem Rest  $R_{3a}'$  der Formel Xa eine geradkettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe oder  
15 eine in 2- und 4-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe darstellt und

G eine nukleophile Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I', in der  $Z_a$  eine  
20 Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I', in der  $Z_a$  eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt wird und/oder

25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I', in der  $R_{1a}$  die Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I', in der  $R_{1a}$  die Aminogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I',  
in der  $R_{1a}$  die Aminogruppe darstellt, über ein ent-  
sprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende Ver-  
bindung der allgemeinen Formel I', in der  $R_{1a}$  die  
Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt,  
übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I',  
in der  $R_{1a}$  die Aminogruppe darstellt, mittels Acylier-  
ung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen  
Formel I', in der  $R_{1a}$  eine Alkanoylaminogruppe mit 1  
bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil darstellt,  
übergeführt wird und/oder

15 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I',  
in der  $R_{1a}$  die Cyangruppe darstellt, mittels Alkoholyse  
in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen For-  
mel I', in der  $R_{1a}$  eine Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis  
3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil darstellt, überge-  
führt wird und/oder

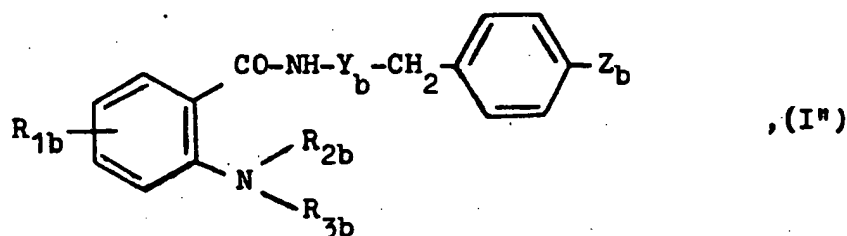
20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I',  
in der  $R_{1a}$  eine Alkoxycarbonylgruppe und/oder  $R_{2a}$  und  
 $R_{3a}$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom  
eine durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte  
Iminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring  
darstellt, wobei der Alkoxyteil jeweils 1 bis 3 Kohlen-  
stoffatome enthalten kann, mittels Hydrolyse in eine  
25 entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I', in  
der  $R_{1a}$  die Carboxygruppe und/oder  $R_{2a}$  und  $R_{3a}$  zu-  
sammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine  
durch eine Carboxygruppe substituierte Iminogruppe mit  
30 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Iminoring darstellt, über-  
geführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I' in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn  $Z_a$  eine Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird.

5

Priorität: 13. 07. 1979 (P 29 28 352.1)

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel



in der

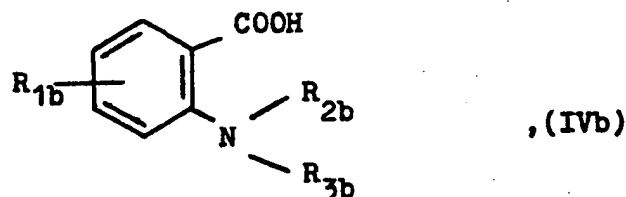
- 10  $R_{1b}$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzyloxy-, Nitro- oder Aminogruppe,
- $R_{2b}$  und  $R_{3b}$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Phenylgruppen oder
- 15  $R_{2b}$  und  $R_{3b}$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 6- bis 13-gliedrigen Iminoring, eine Piperidinogruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Methylmethylen-, Methoxymethylen-, Carbonyl-, Imino- oder Benzyliminogruppe ersetzt ist, eine in 3- und 5-Stellung je
- 20 durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, wobei die Methylengruppe in 4-Stellung gleichzeitig durch einen Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfoxid- oder Sulfongruppe ersetzt sein kann, eine in 3- und 5-Stellung durch insgesamt 3

oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine 1,1-Dioxidothiomorpholino- oder Azabicycloalkylgruppe mit 7 bis 9 Kohlenstoffatomen,

5  $Y_b$  eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe und

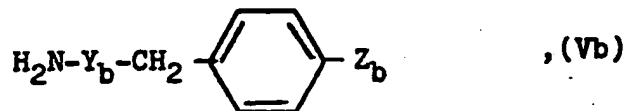
$Z_b$  eine Carboxygruppe oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn  
10  $Z_b$  eine Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel



in der

15  $R_{1b}$ ,  $R_{2b}$  und  $R_{3b}$  wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einem Phenylalkylamin der allgemeinen Formel

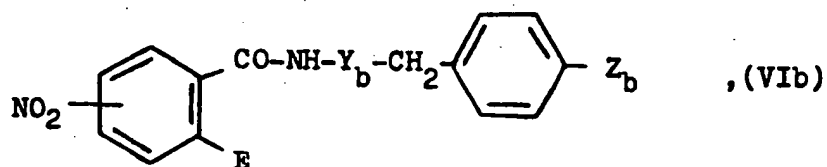


in der

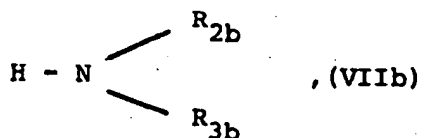
20  $Z_b$  und  $Y_b$  wie eingangs definiert sind, oder mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivierten Phenylalkylamin der allgemeinen Formel Vb, wenn eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IVb eingesetzt wird und in einem N-aktivier-

ten Phenylalkylamin der allgemeinen Formel Vb  $Z_b$  eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, umgesetzt wird oder

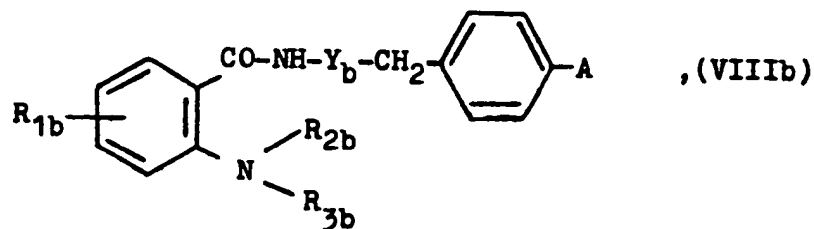
- 5 b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $R_{1b}$  in 3- oder 5-Stellung die Nitrogruppe darstellt, ein Nitrobenzamid der allgemeinen Formel



- 10 in der  $Z_b$  und  $Y_b$  wie eingangs definiert sind und E ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



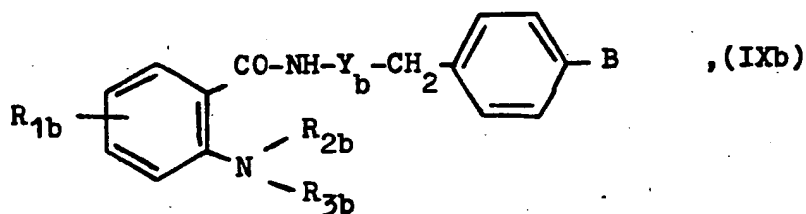
- 15 in der  $R_{2b}$  und  $R_{3b}$  wie eingangs definiert sind, umgesetzt wird oder
- c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $Z_b$  eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A wie im Anspruch 1,  $R_{1b}$  bis  $R_{3b}$  und  $Y_b$  wie eingangs definiert sind, oxidiert wird oder

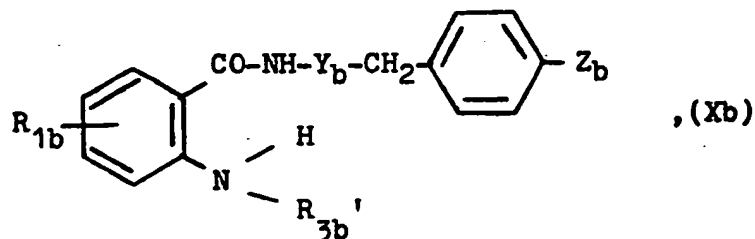
- 5 d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $Z_b$  eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B wie in Anspruch 1,  $R_{1b}$  bis  $R_{3b}$  und  $Y_b$  wie eingangs definiert sind, hydrolysiert wird oder

- 10 e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $R_{2b}$  und  $R_{3b}$ , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Phenylgruppen oder  $R_{2b}$  und
- 15  $R_{3b}$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 6- oder 7-gliedrigen Iminoring, eine Methylpiperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung durch 2 bis 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis
- 20 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_{1b}$ ,  $Y_b$  und  $Z_b$  wie eingangs definiert sind und  
 $R_{3b}$  ein Wasserstoffatom darstellt oder die für  $R_{3b}$   
 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer  
 5 Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_{2b}'$  die für  $R_{2b}$  eingangs erwähnten Bedeutungen be-  
 sitzt oder zusammen mit dem Rest  $R_{3b}'$  der Formel  
 10  $Xb$  eine geradkettige Alkylengruppe mit 5 oder 6  
 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Methylgruppe sub-  
 stituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2- und 4-  
 Stellung durch 2 bis 4 Alkylgruppen mit jeweils 1  
 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentyleng-  
 15 gruppe darstellt und

G eine nukleophile Austrittsgruppe bedeutet, umge-  
 setzt wird

und gewünschtenfalls anschließend eine erhaltene  
 Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $Z_b$  eine  
 20 Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung in eine  
 entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I",  
 in der  $Z_b$  eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt  
 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt  
 wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I",  
 in der  $R_{1b}$  die Nitrogruppe darstellt, mittels Reduk-  
 tion in eine entsprechende Verbindung der allge-  
 meinen Formel I", in der  $R_{1b}$  die Aminogruppe dar-  
 stellt, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I",  
 in der  $R_{1b}$  die Aminogruppe darstellt, über ein ent-  
 sprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende  
 Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $R_{1b}$   
 ein Chlor- oder Bromatom oder die Hydroxygruppe

5 darstellt, übergeführt wird und eine so gegebenenfalls erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $R_{1b}$  die Hydroxygruppe darstellt, mittels Alkylierung oder Benzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $R_{1b}$  eine Benzyloxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt wird und/oder

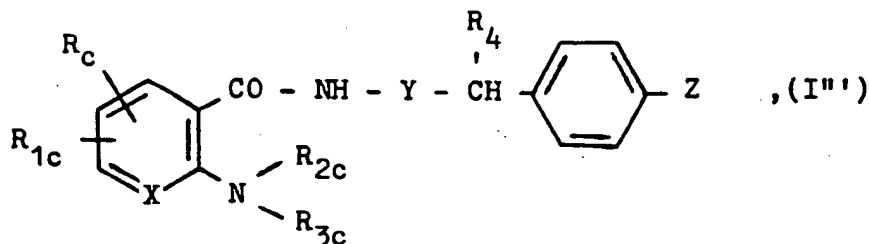
10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $R_{2b}$  und  $R_{3b}$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine N-Benzylpiperazinogruppe darstellt, mittels Entbenzylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_{2b}$  und  $R_{3b}$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Piperazinogruppe darstellt, 15 übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $R_{1b}$  ein Chlor- oder Bromatom darstellt, mittels Enthaloxygenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I", in der  $R_{1b}$  ein 20 Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I", in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn  $Z_b$  eine Carboxygruppe darstellt, übergeführt 25 wird.

Priorität: 07. 12. 1979 (P 29 49 259.9)

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von neuen Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel



in der

R<sub>4</sub>, X, Y und Z wie im Anspruch 1 definiert sind,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Piperidino-  
gruppe,

5 R<sub>1c</sub> ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Cyangruppe,

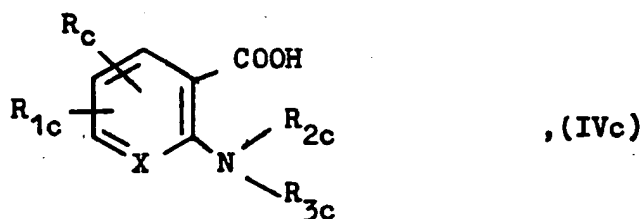
10 R<sub>2c</sub> eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen,

R<sub>3c</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder

15 R<sub>2c</sub> und R<sub>3c</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5- bis 13-gliedrigen Iminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine in 3- und in 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Halogenphenylgruppe, eine Carbalkoxygruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine Tetrahydropyridino-,  
20 Octahydro-isochinolino-, Decahydro-isochinolino-, Decahydro-benzazepino-, Octahydro-isoindolo- oder 1,4-Dioxa-

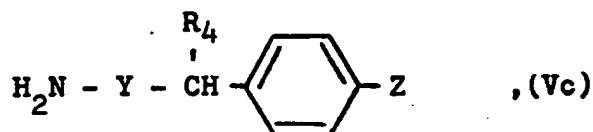
8-aza-spiro-alkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z die Carboxygruppe enthält, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel



in der

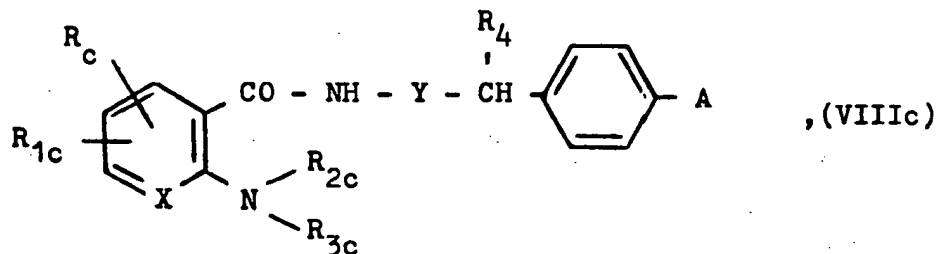
X wie im Anspruch 1 und  $R_c$ ,  $R_{1c}$  bis  $R_{3c}$  wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestelltes reaktionsfähiges Derivat mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_4$ , Y und Z wie im Anspruch 1 definiert sind, oder mit einem gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel Vc, wenn eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel IVc eingesetzt wird und wenn Z in einem N-aktivierten Amin der allgemeinen Formel Vc keine Carboxyl- oder Aminogruppe enthält, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Carboxygruppe und Y keine NH-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

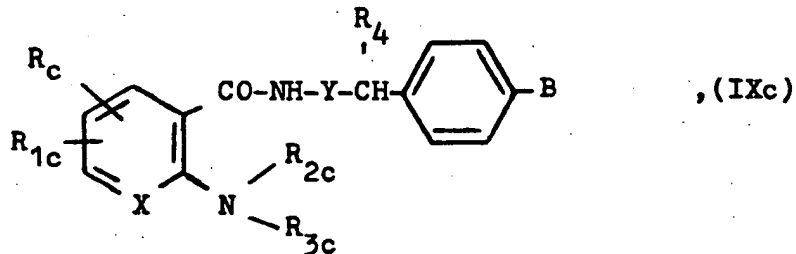


in der

$R_4$ , A und X wie im Anspruch 1,  $R_c$  und  $R_{1c}$  bis  $R_{3c}$  und Y wie eingangs definiert sind, oxydiert wird oder

5

- d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I''', in der Z eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

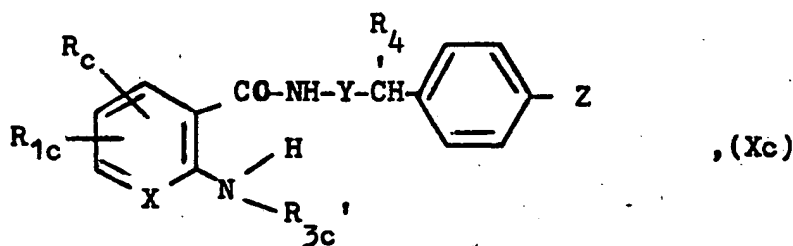
$R_4$ , B, X und Y wie im Anspruch 1,  $R_c$  und  $R_{1c}$  bis  $R_{3c}$  wie eingangs definiert sind, hydrolysiert wird oder

10

- e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_{2c}$  eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen,  $R_{3c}$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Adamantylgruppe oder  $R_{2c}$  und  $R_{3c}$  mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen 5-

15

bis 7-gliedrigen Alkyleniminoring, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe oder eine in 3- und 5-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe und Y eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylengruppe bedeuten, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>4</sub>, X und Z wie im Anspruch 1, R<sub>c</sub>, R<sub>1c</sub> bis R<sub>3c</sub> und Y wie eingangs definiert sind und

R<sub>3c</sub>' ein Wasserstoffatom darstellt oder die für R<sub>3c</sub> vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

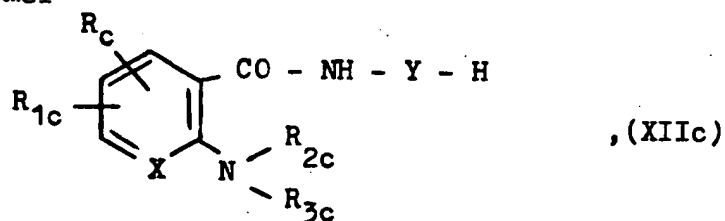


in der

G wie im Anspruch 1 definiert ist und

R<sub>2c</sub>' die für R<sub>2c</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder zusammen mit dem Rest R<sub>3c</sub>' der Formel Xc eine geradkettige Alkylengruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe oder eine in 2- und 4-Stellung jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte n-Pentylengruppe darstellt, umgesetzt wird oder

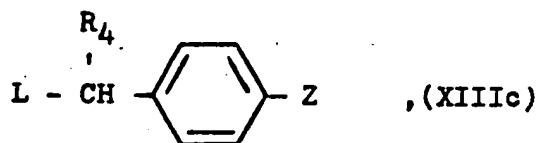
- f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'', in der Y die NH-Gruppe oder einen Sauerstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



5

in der

X wie im Anspruch 1 definiert ist,  $R_c$ ,  $R_{1c}$  bis  $R_{3c}$  und Y wie eingangs definiert sind, oder deren Alkalisalz mit einem Phenylderivat der allgemeinen Formel



10

in der

$R_4$ , L und Z wie im Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt wird

15

20

und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Carboxygruppe darstellt, mittels Veresterung bzw. Amidierung in einer entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine veresterte Carboxygruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und/oder Alkenylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituierte Aminocarbonylgruppe, eine Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder N-Alkyl-piperazinocarbonylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'',  
in der  $R_{1C}$  und/oder Z eine Nitrogruppe darstellt, mit-  
tels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der  
allgemeinen Formel I'', in der  $R_{1C}$  und/oder Z eine  
Aminogruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'',  
in der  $R_{1C}$  und/oder Z eine Aminogruppe darstellt, über  
ein entsprechendes Diazoniumsalz in eine entsprechende  
Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der  $R_{1C}$  die  
Hydroxy- oder Cyangruppe, ein Chlor- oder Bromatom  
und/oder Z ein Chloratom oder die Cyangruppe darstel-  
len, übergeführt wird, wobei eine so gegebenenfalls  
erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in  
15 der  $R_{1C}$  die Hydroxygruppe darstellt, mittels Alkylier-  
ung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen  
Formel I'', in der  $R_{1C}$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6  
Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt werden kann,  
und/oder

20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'',  
in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels  
Oxidation in eine entsprechende Verbindung der allge-  
meinen Formel I'', in der Z die Formylgruppe darstellt,  
übergeführt wird und/oder

25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'',  
in der Z die Hydroxymethylgruppe darstellt, mittels  
Halogenierung und anschließender Umsetzung mit einem  
Malonsäureester in eine entsprechende Verbindung der  
allgemeinen Formel I'', in der Z eine durch zwei Alk-  
oxycarbonylgruppen substituierte Äthylgruppe darstellt,  
30 übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'',  
in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Acetali-  
sierung in eine entsprechende Verbindung der allgemei-

nen Formel I'', in der Z eine Dialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Formylgruppe darstellt, mittels Kondensation und gegebenenfalls anschließender Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine durch eine Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Äthylengruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Friedel-Crafts-Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Acetylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

20 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Nitrilgruppe darstellt, mittels Alkoholyse über einen entsprechenden Iminoester in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

25 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Trialkoxymethylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Alkoxycarbonylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

30 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Acetylgruppe darstellt, durch Erhitzen mit einem Amin und Schwefel und anschließend in Gegenwart einer anorganischen Base in eine entsprechende

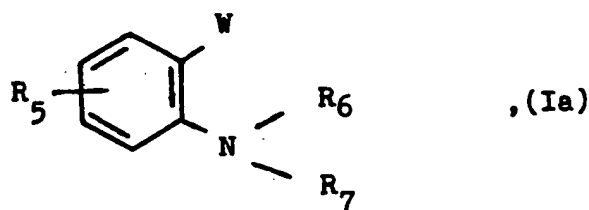
Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Hydroxycarbonylmethylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

5 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z eine Carboxygruppe darstellt, mittels Überführung in ein Sulfonsäurehydrazid und anschließende Disproportionierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'', in der Z die Formylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder

10 eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'' in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren und auch Basen, wenn Z eine Carboxylgruppe enthält, übergeführt wird.

Priorität: 30. 04. 1980 (P 30 16 651.9)

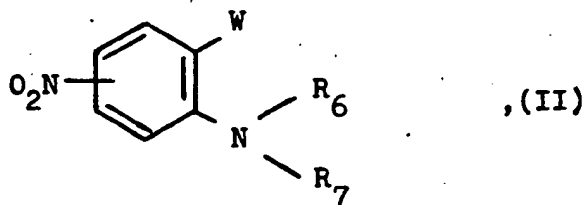
15 5. Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Amino-benzoesäure-Derivaten der allgemeinen Formel



in der

20 R<sub>5</sub> ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Amino-, Cyan- oder Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen,

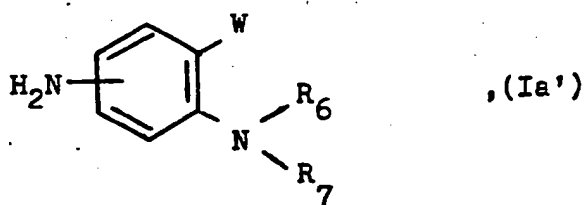
- $R_6$  und  $R_7$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom, eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Alkyl-phenylamino- oder N-Alkyl-benzylaminogruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine durch 2, 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidino-  
gruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe mit insgesamt 6 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino- oder Tetrahydro-pyridino-  
gruppe und
- 25 W eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet,  
30 daß
- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der  $R_5$  eine Aminogruppe darstellt, eine Nitroverbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_6$ ,  $R_7$  und W wie eingangs definiert sind, reduziert wird oder

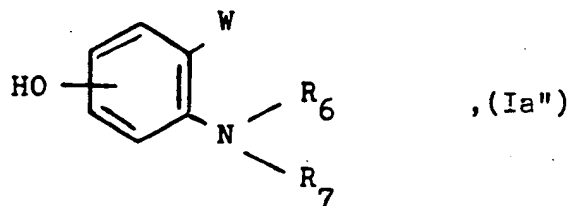
- 5 b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der  $R_5$  eine Hydroxygruppe, eine Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

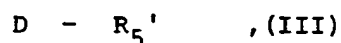
- 10  $R_6$ ,  $R_7$  und W wie eingangs definiert sind, mit einem Nitrit in ein Diazoniumsalz übergeführt wird und das so erhaltene Diazoniumsalz anschließend in Gegenwart von Schwefelsäure, in Gegenwart von Kupfer oder in Gegenwart eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes durch Erwärmen in die entsprechende Verbindung übergeführt wird oder
- 15

- 20 c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der  $R_5$  eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_6$ ,  $R_7$  und W wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

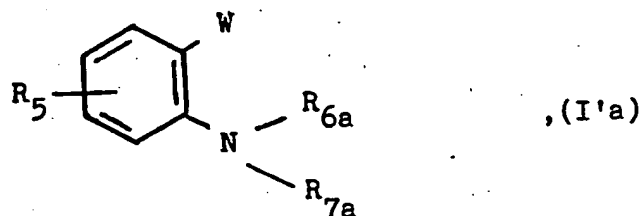
5  $R_5'$  eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen und

10 D eine nukleophile Austrittsgruppe oder zusammen mit dem benachbarten Wasserstoffatom des Restes  $R_5'$  eine Diazogruppe bedeuten, alkyliert und erforderlichenfalls anschließend hydrolysiert wird

und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W eine 15 Cyano-, Aminocarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird

20 und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5 zur Herstellung von neuen 2-Aminobenzoessäure-Derivaten der allgemeinen Formel



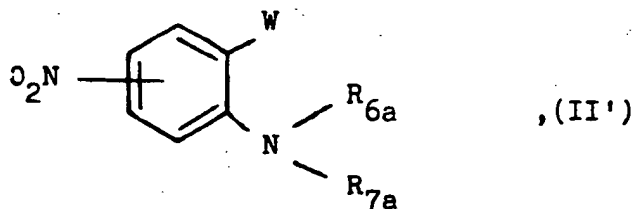
in der

$R_5$  und W wie im Anspruch 5 definiert sind,

$R_{6a}$  und  $R_{7a}$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom, eine N-Alkyl-cyclohexylaminogruppe, in der der Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine N-Alkyl-phenylamino- oder N-Alkyl-benzylaminogruppe, wobei

- der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine cyclische Alkyleniminogruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe substituierte Piperidinogruppe, eine durch 2, 3 oder 4 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Piperidinogruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, eine in 4-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Halogenphenyl-, Pyridyl-, Benzyl- oder Furoylgruppe substituierte Piperazinogruppe, eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Aza-bicycloalkylgruppe mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine 1,4-Dioxa-8-aza-spiro-alkangruppe mit insgesamt 6 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Pyrrolidino- oder Tetrahydro-pyridinogruppe bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'a, in der  $R_5$  eine Aminogruppe darstellt, eine Nitroverbindung der allgemeinen Formel



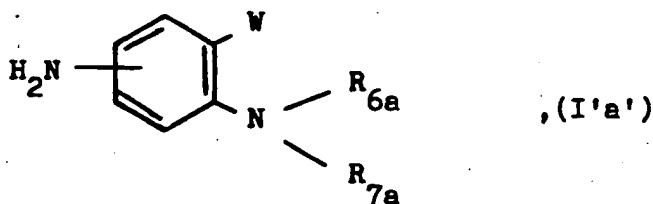
in der

5

$R_{6a}$ ,  $R_{7a}$  und W wie eingangs definiert sind, reduziert wird oder

- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'a, in der  $R_5$  eine Hydroxygruppe, eine Cyangruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

10

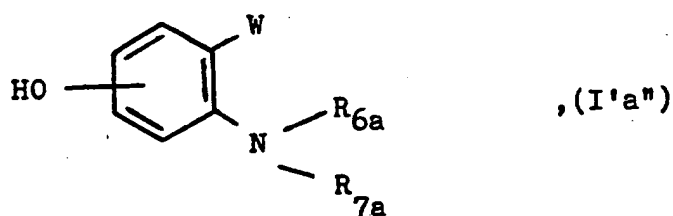


in der

15

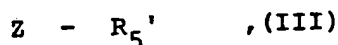
$R_{6a}$ ,  $R_{7a}$  und W wie eingangs definiert sind, mit einem Nitrit in ein Diazoniumsalz übergeführt wird und das so erhaltene Diazoniumsalz anschließend in Gegenwart von Schwefelsäure, in Gegenwart von Kupfer oder in Gegenwart eines entsprechenden Kupfer-(I)-Salzes durch Erwärmen in die entsprechende Verbindung übergeführt wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'a, in der  $R_5$  eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_{6a}$ ,  $R_{7a}$  und W wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_5'$  und Z wie im Anspruch 5 definiert sind, alkyliert und erforderlichenfalls anschließend hydrolysiert wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'a, in der W eine Cyano-, Aminocarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I'a, in der W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I'a, in ihre Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren oder auch Basen, wenn W die Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird.

Priorität: 30. 04. 1980 (P 30 16 650.8)

7. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
8. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1a, 2a, 3a, 4a und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines die Säure aktivierenden, eines wasserentziehenden Mittels oder eines das Amin aktivierenden Mittels jeweils gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base und bei Temperaturen zwischen  $-25$  und  $250^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt wird.
9. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1b, 2b, 3b und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kupfer und/oder in einem Druckgefäß und bei Temperaturen zwischen  $20$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. bei  $100^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt wird.
10. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1c, 2c, 3c, 4c und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $20$  und  $50^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt wird.
11. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1d, 2d, 3d, 4d und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder Base und bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.
12. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1e, 2e, 3e, 4e und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Methylierung mit Formaldehyd in Gegenwart eines Reduktionsmittels durchgeführt wird.

13. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1e, 2e, 3e, 4e, 7 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 75°C, durchgeführt wird.
14. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1f, 4f und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt wird.
15. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1g und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, durchgeführt wird.
16. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1h und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt wird.
17. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1i und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 25 und 50°C, durchgeführt wird.
18. Verfahren gemäß den Ansprüchen 5a, 6a und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt wird.
19. Verfahren gemäß den Ansprüchen 5b, 6b und 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Diazoniumsalz bei niederen Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen -10 und 5°C, hergestellt und anschließend auf Temperaturen zwischen 15 und 90°C erhitzt wird.

20. Verfahren gemäß den Ansprüchen 5c, 6c und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkylierung bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 15 und 70°C, durchgeführt wird.

0023569



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 80103670.8

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Bereich Anspruch	
	<u>AT - B - 347 922 (HOECHST)</u> + Seiten 2,3 + --	1,12, 13	C 07 D 295/14 C 07 C 103/84 C 07 C 101/48 C 07 D 211/14 C 07 D 217/04 C 07 D 223/16 C 07 D 265/28 C 07 D 279/12 C 07 D 401/04 C 07 D 491/113 A 61 K 31/00
	<u>FR - A1 - 2 381 028 (HOECHST)</u> + Patentansprüche + --	1,12, 13	
	<u>DE - A1 - 2 604 560 (BOEHRINGER)</u> + Patentansprüche + --	1,12, 13	
	<u>US - A - 3 936 467 (CARNEY)</u> + Spalten 1-14 + --	14,19, 20	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)  C 07 D 295/00 C 07 C 103/00 C 07 C 101/00 C 07 D 211/00 C 07 D 213/00 C 07 D 217/00 C 07 D 223/00 C 07 D 265/00 C 07 D 279/00 C 07 D 401/00 C 07 D 491/00 A 61 K 31/00
	<u>DE - A1 - 2 655 144 (BASF)</u> + Seiten 4-7 + ----	1,13	
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE  X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument 3: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument:
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort:	Ansprechdatum der Recherche	Prüfer:	
WIEN	01-10-1980	HOCHHAUSER	